



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Propranololum, salbutamolum
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Nr: AOTMiT-BOR-434-13/2015

Data ukończenia: listopad 2015

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IH	Naczyniak wczesnoniemowlęcy (infantile hemangioma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o wniosku	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
3. Problem decyzyjny	5
3.1. Technologia wnioskowana	6
3.1.1. Informacje podstawowe	6
3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	7
3.2. Problem zdrowotny	8
3.2.1. Napady anoksemiczne (hipoksemiczne)	8
3.2.2. Niewydolność serca	9
3.2.3. Naczyniaki	10
3.2.4. Bradykardia	12
3.3. Technologie alternatywne	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	13
3.5. Refundowane technologie medyczne	14
4. Analiza kliniczna	17
4.1. Metodologia analizy klinicznej	17
4.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.3. Analiza skuteczności	18
4.3.1. Propranolol w leczeniu dzieci do 18 r.ż.: napady anoksemiczne – profilaktyka, oraz niewydolność serca.	19
4.3.2. Propranolol w leczeniu naczynek	19
4.3.2.1. Naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 r.ż.	19
4.3.2.2. Naczyniaki płaskie i jamiste	36
4.3.3. Salbutamol w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 r.ż.	36
4.4. Bezpieczeństwo	36
4.5. Ograniczenia	41
5. Kluczowe informacje i wnioski	41
6. Źródła	44

1. Informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2015-11-04

PLA.4600.437.2015.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- **propranololum** we wskazaniach: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste.
- **salbutamolom** we wskazaniu: bradykardia u dzieci do 18 roku życia.

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa handlowa leku, nazwa substancji czynnej, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Propranolol WZF, tabl., 10 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	5909990112111	<ul style="list-style-type: none"> • napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; • niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; • naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; • naczyniaki płaskie; • naczyniaki jamiste
Propranolol WZF, tabl., 40 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	5909990112210	
Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml, Salbutamolom, 100 ml	5909990317516	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
Propranolol WZF, tabl., 10 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), 5909990112111	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., ul. Karłokowa 22/24, 01-207 Warszawa
Propranolol WZF, tabl., 40 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), 5909990112210	
Sa butamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml, Salbutamolom, 100 ml, 5909990317516	"PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK" S.A., 51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 04.11.2015, znak PLA.4600.437.2015.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 04.11.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancje czynne propranololum (Propranolol, dwie dawki) i salbutamolium (Salbutamol Hasco) w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- **propranololum** we wskazaniach: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste.
- **salbutamolium** we wskazaniu: bradykardia u dzieci do 18 roku życia.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581).

Dodatkowe informacje:

Do zlecenia dołączono 1 załącznik – Wykaz leków wraz z określeniem wskazań pozarejestacyjnych.

Pismem z dnia 9.11.2015 r. (znak: AOTMiT-BOR-434-13/ES/2015) wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących kosztów refundacyjnych oraz liczebności populacji, raportowanych do NFZ w przypadku zastosowania leków opisanych zleceniem MZ, zawierających substancje czynne: propranololum i salbutamolium, w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych. Nie otrzymano odpowiedzi w niniejszej sprawie.

Wystąpiono także do ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz kardiologii dziecięcej, z prośbą o wydanie stanowiska w przedmiotowej sprawie. Nie otrzymano żadnych opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie.

3. Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy zastosowania produktów leczniczych Propranolol WZF (tabl., w dwóch dawkach: 10 mg i 40 mg) oraz Salbutamol Hasco (syrop, 2 mg/5 ml) we wskazaniach pozarejestacyjnych, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zakres ocenianych wskazań pozarejestacyjnych dla substancji czynnych: propranololum i salbutamolium wg Zlecenia MZ.

Nazwa handlowa leku, nazwa substancji czynnej, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Propranolol WZF, tabl., 10 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), 5909990112111	<ul style="list-style-type: none"> • napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; • niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; • naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; • naczyniaki płaskie; • naczyniaki jamiste
Propranolol WZF, tabl., 40 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), 5909990112210	
Sa butamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml, Salbutamolium, 100 ml, 5909990317516	<ul style="list-style-type: none"> • bradykardia u dzieci do 18 roku życia

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

Propranolol

Tabela 2. Charakterystyka leku Propranolol WZF (propranololum), obie dawki (Propranolol WZF ChPL)

Kategoria	Opis
Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	– Propranolol WZF, tabl., 10 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), 5909990112111 – Propranolol WZF, tabl., 40 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), 5909990112210
Kod ATC	C 07 AA 05
Grupa farmakoterapeutyczna	leki β -adrenolityczne, nieselektywne
Wnioskowane wskazanie	– napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; – niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; – naczyńniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; – naczyńniaki płaskie; – naczyńniaki jamiste
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Propranolol jest kompetencyjnym antagonistą receptorów adrenergicznych beta1 i beta2. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas stosowania preparatu doustnie. Kompetencyjny antagonizm wobec receptorów beta został wykazany u ludzi poprzez równoległe przesunięcie w prawo krzywej zależności dawka-częstość rytmu serca dla beta agonisty, takiego jak izoprenalina. Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie inotropowo ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyrównanej niewydolności serca.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	– Nadciśnienie tętnicze – Leczenie dławicy piersiowej – poza postacią naczynioskurczową (Prinzmetalą) – Prewencja wtórna i pierwotna zawału serca u pacjentów z chorobą wieńcową – Kontrola nadkomorowych i komorowych typów zaburzeń rytmu serca – Profilaktyka migreny – Leczenie drżenia samoistnego – Zmniejszenie lęku sytuacyjnego i uogólnionego, szczególnie typu somatycznego – Profilaktyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i żyłakami przełyku – Leczenie wspomagające w przypadku nadczynności tarczycy i przelomu tarczycowego – Leczenie kardiomiopatii przerostowej (ze zwężeniem drogi odpływu i/lub śródkomorowym) – Postępowanie okołoperacyjne w przypadku guza chromocłonowego nadnerczy (łącznie z α -adrenolitykiem)
Dawkowanie (wskazanie zarejestrowane)	<u>Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane), w profilaktyce migreny:</u> – dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 20 mg dwa lub trzy razy na dobę, – dzieci w wieku od 12 lat: dawkowanie jak u dorosłych (80-160 mg/dzień).

Salbutamol

Tabela 3. Charakterystyka leku Salbutamol Hasco (salbutamolium) (SALBUTAMOL HASCO ChPL)

Kategoria	Opis
Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml, Salbutamolium, 100 ml, 5909990317516
Kod ATC	R 03 AC 02
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; Leki adrenergiczne podawane drogą wziewną; Selektynni agoniści receptora β 2-adrenergicznego; Salbutamol
Wnioskowane wskazanie	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Salbutamol jest β -adrenomimetykiem, wykazującym selektywne działanie w stosunku do receptorów β 2-adrenergicznych. Receptory te znajdują się głównie w mięśniach gładkich oskrzeli, naczyń krwionośnych, układu moczowego i macicy. Agoniści receptorów β 2-adrenergicznych aktywują cyklazę adenylową, która katalizuje przemianę adenozyntrifosoranu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosoranu (cAMP). Zwiększone stężenie cAMP prowadzi do rozkurczu mięśni gładkich oskrzeli. Podawany w dużych dawkach może wpływać na receptory β -adrenergiczne w sercu, naczyniach krwionośnych i macicy.

Kategoria	Opis
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W stanach skurczowych oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i w odwracalnej obturacji dróg oddechowych
Dawkowanie (wskazanie zarejestrowane)	Produkt stosuje się doustnie. Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 4 mg sa butamolu (10 ml syropu) 3 do 4 razy na dobę Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 2 mg sa butamolu (5 ml syropu) 3 do 4 razy na dobę Dzieci w wieku od 2 do 6 lat: 1 do 2 mg salbutamolu (2,5 do 5 ml syropu) 3 do 4 razy na dobę

3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas oceniano skuteczność propranololum, salbutamololum w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opinie, stanowiska i rekomendacje dotyczące wnioskowanych produktów lekowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4 Opinie Rady Przejrzystości dotyczące wnioskowanych technologii.

Rok	Oceniane substancje czynne	Przedmiot zlecenia	Stanowisko / opinia / rekomendacja
Propranololum			
AOTM 2013	bisoprololum, propranololum , karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum, furosemidum	Ocena zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Propranolol - <u>Leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 rż.</u> - <u>Profilaktyka napadów anoksemicznych - u dzieci do 18 rż.</u> - Leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu - u dzieci do 18 rż.	Opinia Rady Przejrzystości nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych określonych w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r., zawierających substancję spironolactonum, propranololum , karwedilolum, metoprololum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz bisoprololum u dzieci do 18 roku życia.”
AOTM 2013	werapamil, propranolol	Ocena zasadności objęcia refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Propranololum: - <u>profilaktyka napadów anoksemicznych.</u> - <u>leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 roku życia.</u> - <u>naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia.</u> - <u>naczyniaki płaskie.</u> - <u>naczyniaki jamiste.</u> ”	Opinia Rady Przejrzystości nr 320/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.: „Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - profilaktyka napadów anoksemicznych, leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 roku życia, naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia, naczyniaki płaskie, naczyniaki jamiste.”
AOTM 2013	propranololum	Ocena zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Propranololum: - <u>leczenie naczyniaków wczesnoniemowlęcych – u dzieci do 18 roku życia</u>	Opinia Rady Przejrzystości nr 371/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. „Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – leczenie naczyniaków wczesnoniemowlęcych – u dzieci do 18 roku życia.”
Salbutamololum			

Rok	Oceniane substancje czynne	Przedmiot zlecenia	Stanowisko / opinia / rekomendacja
AOTM 2013	amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol , sotalol, teofilina	Ocena zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Salbutamolium: - bradykardia u dzieci do 18 r.ż	<u>Opinia Rady Przejrzystości nr 361/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.</u> „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktu leczniczego zawierającego substancję czynną: salbutamolium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: bradykardia u dzieci do 18 r.ż.”

3.2. Problem zdrowotny

3.2.1. Napady anoksemiczne (hipoksemiczne)

Definicja i obraz kliniczny

Charakterystycznym objawem tetralogii Fallota i innych wad wrodzonych serca o podobnych zaburzeniach hemodynamicznych są napady hipoksemiczne. Napad powstaje wskutek zmniejszenia przepływu krwi przez płuca, które jest spowodowane skurczem stożka tętnicy płucnej. W wyniku zmniejszenia przepływu krwi przez płuca obniża się poziom tlenu we krwi tętniczej i powstaje niedotlenienie mózgu. Najczęściej pojawiają się one między 6 miesiącem życia a 2 rokiem życia, wraz z rozwojem naturalnej aktywności ruchowej dziecka.

Oprócz wysiłku fizycznego napad może być prowokowany przez uraz, stres psychiczny, defekację, zmianę temperatury otoczenia, lub mogą występować bez uchwytnej przyczyny. Napad anoksemiczny rozpoczyna się narastającą sinicą, przyspieszeniem liczby oddechów, niepokojem lub krzykiem. Często występuje utrata przytomności, drgawki, zblednięcie oraz uogólniona wiotkość [Kubicka 2006].

Leczenie

Celem leczenia jest zwiększenie przepływu krwi przez płuca. Postępowanie w napadzie hipoksemicznym rozpoczyna się od ułożenia dziecka z kolanami przygiętymi do klatki piersiowej, co zwiększa napływ krwi do płuc oraz podania tlenu przez maskę. Leczenie farmakologiczne polega na podaniu dolantyny domięśniowo w dawce 1mg/kg mc. oraz wyrównaniu kwasicy wodorowęglanem sodu. Jeżeli napad nie ustępuje należy podać propranolol dawce 0,1 mg/kg mc. powoli, dożylnie przez 5-10 minut. W skrajnych przypadkach może zaistnieć konieczność znieczulenia ogólnego. Propranolol stosuje się również przez krótki okres doustnie w profilaktyce napadów w dawce 1 mg/kg mc., doustnie [Kubicka 2006].

Rokowanie

Ciężkie i częste napady anoksemiczne prowadzą do powikłań neurologicznych oraz zgonów. 25% nieleczonych niemowląt ginie w pierwszym roku życia, 40% dzieci do 3 roku życia, 70% do 10 roku życia i 95% chorych do 40 roku życia. [Skalski 2003].

Istotność stanu klinicznego, w którym lek ma być stosowany

Najczęściej pojawiają się one między 6. miesiącem życia. a 2. rokiem życia, wraz z rozwojem naturalnej aktywności ruchowej dziecka. Napad anoksemiczny rozpoczyna się narastającą sinicą, przyspieszeniem liczby oddechów, niepokojem lub krzykiem. Często występuje utrata przytomności, drgawki, zblednięcie oraz uogólniona wiotkość. Ciężkie i częste napady anoksemiczne prowadzą do powikłań neurologicznych oraz zgonów. 25% nieleczonych niemowląt ginie w pierwszym roku życia, 40% dzieci do 3 roku życia, 70% do 10 roku życia i 95% chorych do 40 roku życia [Kubicka 2006].

3.2.2. Niewydolność serca

Definicja i klasyfikacja

ICD-10: I50

Niewydolność serca (NS) zgodnie z definicją wytycznych ESC 2012 jest zespołem klinicznym będącym wynikiem nieprawidłowości budowy lub czynności serca, która powoduje niezdolność serca do dostarczania tlenu w ilości pokrywającej zapotrzebowanie metaboliczne tkanek pomimo prawidłowych ciśnień napelniania [ESC 2012].

Najczęstszą przyczyną niewydolności serca jest choroba niedokrwienna serca oraz nadciśnienie (60–80 proc.). Ponadto wyróżnia się wady serca (ok. 10–15 proc.) oraz inne choroby serca, w tym kardiomiopatie, chorobę reumatyczną, serce płucne [Kuch 2003].

Objawy niewydolności serca mogą wystąpić w każdym wieku – w okresie życia płodowego, u noworodków, niemowląt i dzieci starszych. W medycynie wieku rozwojowego – im młodszy pacjent tym wyższe jest ryzyko wystąpienia niewydolności serca. Objawy kliniczne niewydolności serca zależą od wieku dziecka [Aleszewicz-Baranowska].

Klasyfikacja niewydolności serca [Szczeklik 2012]:

- skurczowa i rozkurczowa – większość postaci niewydolności serca wiąże się z dysfunkcją skurczową lewej komory, której jednocześnie bardzo często towarzyszy upośledzenie funkcji rozkurczowej w spoczynku;
- lewokomorowa, prawokomorowa lub obukomorowa – pojęcie niewydolności prawo- i lewokomorowej odnosi się do zespołów przebiegających z zastojem, głównie w systemowym lub płucnym układzie żylnym.

Epidemiologia

Częstość występowania niewydolności serca w populacji europejskiej ocenia się na 0,4-2% (6,5-10 mln osób), w Polsce choruje na nią około 1 miliona osób. Na podstawie badań epidemiologicznych wynika, iż zapadalność i chorobowość na NS rośnie wraz z wiekiem. Na ich podstawie szacuje się, iż występuje ona u chorych powyżej 75 rż. Najwyższa chorobowość dotyczy pacjentów po 70 roku życia. Największą zapadalność na NS obserwuje się u mężczyzn i postępuje wraz z wiekiem. Wzrost związanej z wiekiem zapadalności na tę chorobę u kobiet rozpoczyna się o około 5–10 lat później niż u mężczyzn [Karasek 2008].

Precyzyjne oszacowanie częstości występowania niewydolności serca u dzieci jest problematyczne. Niewydolność serca występuje w około 8 na 1000 żywych urodzeń. Szacuje się, że roczna częstość występowania niewydolności serca w wyniku wad wrodzonych jest między 1 a 2 na 1000 urodzeń żywych [Kay 2001, Beggs 2008]. Kardiomiopatia należy do najczęstszych objawów niewydolności serca u dzieci. Dane epidemiologiczne ze Stanów Zjednoczonych oraz Australii sugerują, iż występowanie kardiomiopatii może być odpowiednio: 1,13 na 100 000 osób i 1,24 na 100 000 osób [Beggs 2008].

Leczenie

W pierwszej kolejności należy ustalić przyczynę wystąpienia niewydolności serca, co umożliwi wybór odpowiedniego leczenia. W postępowaniu niefarmakologicznym należy stosować się do następujących zaleceń: kontroli masy ciała, ograniczenia spożycia soli kuchennej i płynów, edukacji chorego i jego rodziny, zakazu palenia tytoniu, prewencji infekcji grypy i zapalenia płuc poprzez szczepienia ochronne. Duże znaczenie ma również unikanie leków nasilających NS: glikokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków antyarytmicznych, leków przeciwdepresyjnych oraz α 1-blokerów [Szczeklik 2012, Forys 2002].

Zgodnie z zaleceniami ESC (European Society of Cardiology) leczenie farmakologiczne niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (skurczowej niewydolności serca) opiera się na stosowaniu diuretyków w połączeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby, czyli inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), β -blokerów, blokerów receptora angiotensynowego (ARB) i antagonistów receptora mineralo-kortykoidowego (MRA) [ESC 2012].

W przypadku leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (rozkurczowej niewydolności serca) w chwili obecnej nie ma przekonujących dowodów na to, że którykolwiek ze stosowanych leków zmniejsza chorobowość i umieralność u chorych. Za podstawę leczenia uważa się odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego i niedokrwienia mięśnia sercowego, jak również kontrolę częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków. Zastosowanie blokerów kanału wapniowego zwalniających czynność serca może być również przydatne do kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków. Do kontroli częstotliwości rytmu komór mogą być również przydatne β -blokerzy [ESC 2012].

Leczenie niewydolności serca u dzieci zależy od przyczyny i wieku dziecka [Hsu 2009].

Rokowanie

Niewydolność serca jest jednostką chorobową o złym rokowaniu. W ciągu roku od chwili rozpoznania niewydolności serca umiera 20–30 proc. chorych. Rokowanie w HF ściśle wiąże się ze stopniem zaawansowania określanego zgodnie z klasyfikacją czynnościową NYHA. Największa śmiertelność roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ona ok. 40–50 proc [Kuch 2003, Karasek 2006].

Rokowanie u dzieci z kardiomiopatią jest złe, wskaźnik 5-letniej śmiertelności wynosi około 80% i w wielu przypadkach jest konieczna transplantacja serca, gdy leczenie farmakologiczne okazuje się niewystarczające [Beggs 2008]. Nie odnaleziono informacji na temat rokowania w niewydolności serca u dzieci.

Istotność stanu klinicznego, w którym lek ma być stosowany

Niewydolność serca jest jednostką chorobową o złym rokowaniu. W ciągu roku od chwili rozpoznania niewydolności serca umiera 20–30 proc. chorych. Największa śmiertelność roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ona ok. 40–50 proc. [Kuch 2003, Karasek 2008].

3.2.3. Naczyniaki

Definicja

ICD-10: D18.

Naczyniak to zaburzenie rozwojowe o charakterze nowotworu niezłośliwego wywodzącego się z włóściczek, którego istotę stanowi proliferacja komórek śródbłonna i mastocytów.

Charakterystyczną cechą naczyniaków jest wzrost w okresie niemowlęcym i zanik (inwolucja) we wczesnym dzieciństwie. Większość naczyniaków zanika całkowicie lub częściowo do 12. r.ż. [Jabłońska 2008].

Etiologia i patogeneza

Większość naczyniaków przechodzi przez 2 fazy rozwoju o nieznanym mechanizmie: proliferacji i inwolucji, która polega na włóknieniu światła włóściczek ze wzrostem liczby mastocytów w ich pobliżu, o cechach nasilonej apoptozy [Jabłońska 2008].

Obraz kliniczny

Większość naczyniaków jest zlokalizowana w obrębie skóry głowy i karku. Powierzchnowe naczyniaki mają postać żywoczerwonych punktów, najczęściej lekko wyniosłych, zwykle o średnicy 1–3 mm, a głębsze prześwitują niebieskawo przez skórę. Naczyniaki są twarde i gąbczaste, a w czasie inwolucji stają się miększe i zanikają od środka. W 50% przypadków zanikłe naczyniaki pozostawiają po sobie blizny, przebarwienia lub teleangiektazje.

Naczyniak jamisty o charakterze „plamy z wina porto” (port wine stain [naevus flammeus]) występuje rzadko, najczęściej po jednej stronie ciała i zwykle nie zanika z wiekiem. Zlokalizowany w obszarze unerwianym przez nerw trójdzielny jest objawem Sturge’a i Webera.

Rozpoznanie naczyniaków powierzchownych jest łatwe i wystarczy samo badanie przedmiotowe. Naczyniaki narządów wewnętrznych stanowią trudny problem diagnostyczny. Rzadko u dorosłych osób występuje zespół krzepnięcia wewnątrznaczyniowego związany z tworzeniem się zakrzepów w olbrzymich naczyniakach (zespół Kasabacha i Merritt).

Najcenniejszym badaniem obrazowym jest MR ze środkiem cieniującym. Pomocna bywa również ultrasonografia z doplerem mocy oraz arteriografia, podczas której można wykonać embolizację naczynek zlokalizowanych w narządach wewnętrznych (np. w wątrobie) [Jabłońska 2008].

Klasyfikacja

Naczyniaki wczesnoniemowlęce (wczesnodziecięce, infantile hemangioma)

Naczyniaki wczesnodziecięce to guzy charakteryzujące się wysoką aktywnością metaboliczną; ze wzmożoną wymianą komórek śródbłonka, komórek tłuszczowych, fibroblastów i makrofagów w okresie proliferacji objawiająca się zmianami wielkości, kształtu, zabarwienia i spistości; z nieuchronnie następującą fazą inwolucji, podczas której na skutek zmniejszenia aktywności metabolicznej guza dochodzi do jego stopniowego zaniku. Szczególną cechą naczyniaków jest ich gwałtowny wzrost w okresie noworodkowym, znacznie szybszy niż wzrost dziecka, rozpoczynający się w ciągu kilku tygodni po urodzeniu. Faza proliferacyjna trwa około 6 do 12, a nawet do 18 miesięcy. Kluczową rolę w tej fazie odgrywają czynniki wzrostu, takie jak podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), czy naczyniowy, śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), a także proteazy (urokinaza, kolagenoza typu IV) oraz cząsteczki adhezyjne. Komórki śródbłonka w danej lokalizacji zachowują się raczej jak w okresie embrionalnym, niż noworodkowym, namnażając się znacznie szybciej niż inne.

Naczyniaki płaskie (naevus flammeus, port wine naevus, port-wine stain)

Naczyniak płaski leży w poziomie skóry, jest często jednostronny, umiejscowiony głównie na karku i twarzy, występuje we wczesnym dzieciństwie. Zmiany o centralnej lokalizacji mogą ustępować samoistnie, jednostronne (brzeżne) utrzymują się trwale.

Naczyniaki płaskie jednostronne umiejscowione na twarzy wzdłuż przebiegu nerwu trójdzielnego mogą łączyć się ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym i jaskrą (*zespół Sturge'a-Webera*).

Naczyniaki płaskie umiejscowione na kończynie mogą być związane ze znacznym przerostem kości i tkanek miękkich oraz rozszerzeniami żyłakowatymi (*zespół Klippela-Trenaunaya*).

Naczyniaki jamiste (haemangioma cavernosum)

Zmiany są skórne (wyniosłe guzki) lub podskórne (*varietas subcutanea*), a najczęściej jest to postać mieszana. Wykwity guzowate są barwy sinoczerwonej, najczęściej umiejscawiają się na twarzy i owłosionej skórze głowy, niekiedy jednostronnie. Nierzadko usadawiają się również na błonach śluzowych jamy ustnej, powodując powiększenie języka (*macroglossia*) i obrzęk warg. Może dojść do zaników kostnych.

Występują we wczesnym dzieciństwie, powiększając się zazwyczaj wraz ze wzrostem dziecka. W 70% przypadków ustępują samoistnie, zwłaszcza w następstwie ucisku lub urazów mechanicznych, które powodują rozpad.

Rozległe naczyniaki jamiste u noworodków mogą być połączone z trombocytopenią, wywołaną zużyciem płytek krwi wskutek wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – *zespół Kasabacha-Merritta*. Trombocytopenia cofa się po ustąpieniu naczyniaków (samoistnie lub w wyniku leczenia) [Jabłońska 2008].

Epidemiologia

Częstość występowania naczyniaków sięga do 10% niemowląt (inne źródła: ok. 4–5%). U dziewczynek występują 2–5 razy częściej niż u chłopców. Liczba naczyniaków maleje z wiekiem, część z nich zanika, i po 10. r.ż. zostaje <10% [Jabłońska 2008].

W roku 2008 zanotowano w Polsce 414 000 żywych urodzeń, wśród których zmiany naczyniowe, przede wszystkim naczyniaki wczesnodziecięce, obserwowano u około 40 000 dzieci. Większość z nich nie wymaga leczenia, ale około 10–15% tych dzieci potrzebuje leczenia specjalistycznego, ze względu na zagrażające zdrowiu lub życiu ciężkie zaburzenia czynności narządów, lokalizację, gwałtowne powiększanie się lub tendencję do krwawienia bądź owrzodzenia w okresie proliferacji. Sytuacja taka łącznie dotyczy około 4 000 – 6 000 nowych pacjentów w każdym kolejnym roku. [ORCHIN 2015].

Leczenie

Po zakończeniu inwolucji resztkowe naczyniaki skórne można skutecznie usuwać za pomocą lasera. Naczyniaki są wrażliwe na glikokortykosteroidy (miejscowo ostrykuje się zmianę i dodatkowo stosuje lek *p.o.* lub *i.v.*). Leczenie glikokortykosteroidem rozważa się w wybranych przypadkach zajęcia oczodołu lub narządów wewnętrznych, gdy naczyniaki powodują samoistne krwawienia. Leczenie operacyjne stosuje się rzadko, głównie w przypadku dużych rosnących guzowatych naczyniaków narządów wewnętrznych, niereagujących na leczenie kortykosteroidami. Wskazana jest wcześniejsza embolizacja guza [Jabłońska 2008].

3.2.4. Bradykardia

Definicja i klasyfikacja

ICD-10: R00.1.

Bradykardia u dzieci jest najczęściej bezobjawowa. Jej przyczynami mogą być: niedotlenienie, kwasica, ciężka hipotensja [Czukowska-Milanova 2013].

Bradykardia zatokowa może być między innymi spowodowana infekcją, nadmiernym napięciem nerwu błędnego, niedoczynnością tarczycy, zwiększonym stężeniem potasu czy wapnia, obniżoną temperaturą, niedotlenieniem, chorobą węzła zatokowego, stosowaniem leków. U intensywnie ćwiczących dzieci może wystąpić wolniejsza czynność serca niż u nieuprawiających sportu rówieśników. Po usunięciu przyczyny najczęściej rytm serca ulega normalizacji [Kubicka 2006].

Epidemiologia

Nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych dla bradykarii u dzieci.

Leczenie

Leczenie w fazie ostrej

U dzieci z bradykardią należy:

- Należy podać 100% O₂, a jeśli brak poprawy, rozpocząć wentylację;
- Jeżeli tętno wynosi <60/min i nie przyspiesza pomimo wentylacji i tlenoterapii, należy rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową. Tętno <60/min z objawami złej perfuzji jest równoznaczne z zatrzymaniem krążenia;
- Jeśli nadal nie ma poprawy, należy podać epinefrynę;
- Jeżeli bradykardia wynika ze stymulacji nerwu błędnego, należy podać atropinę przed adrenaliną (odsysanie, intubacja). Jeśli nie ma poprawy po atropinie, należy natychmiast podać adrenalinę;
- Stymulacja mięśnia sercowego jest skuteczna tylko w bloku przedsionkowo-komorowym (AV) opornym na RKO i leki, a nieskuteczna w asystolii oraz zaburzeniach związanych z niedokrwieniem i niedotlenieniem.

Leczenie przewlekłe

Jeśli przyczyną dysfunkcji węzła zatokowego są czynniki niezwiązane z samym węzłem, należy w pierwszej kolejności dążyć do optymalizacji leczenia choroby podstawowej oraz odstawić leki wywołujące bradykardię. U niektórych chorych poprawę może spowodować teofilina, ale rzadko jest to odpowiedni lek w długotrwałej terapii [Szczeklik 2012]. W przypadku bradykardii objawowej u dzieci konieczne jest użycie stałej stymulacji serca.

Rokowanie

Bradykardia może prowadzić do różnych komplikacji. Jeżeli problem bradykardii jest na tyle poważny, że towarzyszą mu zewnętrzne objawy, powikłaniami tej przypadłości mogą być nagłe zatrzymanie krążenia, udar mózgu czy zator obwodowy, mogące się zakończyć zgonem osoby nimi dotkniętej. Ponadto, omdlenia są zagrożeniem samym w sobie, mogą prowadzić do upadków, złamań, urazów głowy. Zwykle jednak same arytmie związane z dysfunkcją węzła zatokowego nie zagrażają życiu. Niektórzy chorzy stosunkowo dobrze znoszą bradykardię. Konieczność leczenia związana jest więc z nasileniem objawów zewnętrznych oraz ewentualnie z rodzajem choroby podstawowej wpływającej na zaistnienie zespołu chorego węzła zatokowego.

3.3. Technologie alternatywne

Napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia

Podstawowym lekiem w profilaktyce napadów anoksemicznych jest propranolol.

Niewydolność serca

Niewydolność serca w przypadkach innych niż wymienione w CHPL:

- Leki moczopędne – przy retencji płynów (furosemid, duże dawki spironolaktonu)
- Leki I rzutu – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartany (np. telmisartan w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI)
- Leki II rzutu – karwedilol ewentualnie metoprolol, propranolol (rzadko obecnie stosowany),
- Lek II rzutu – digoksyna (tachyarytmia, niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową)

Naczyniaki

Do komparatorów można zaliczyć: terapię laserem, glikokortykosterydy (doustnie, dożylnie lub iniekcja bezpośrednio do zmiany), a także leczenie operacyjne.

Bradykardia u dzieci do 18 roku życia

Komparatorem dla salbutamolu w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia jest teofilina.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych m.in.: European Society of Cardiology, International Society for Heart and Lung Transplantation, Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, National Institute for Health and Clinical Excellence, National Organization of Vascular Anomalies, a także stron Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) oraz innych zagranicznych organizacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13.11.2015 r., od 2013 roku, aktualizując ostatnio przeprowadzone wyszukiwania. Najważniejsze i najnowsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych odnoszących się do standardów stosowania propranololu i salbutamolu w ocenianych wskazaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Propranolol w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci do 18 r.ż.	
Brak rekomendacji	
Propranolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18 r.ż.	
ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation, USA Kirk 2014	Wytyczne przedstawiają aktualną klasyfikację niewydolności serca wg skal NYHA i Rossa. Brak bezpośredniej informacji na temat stosowania propranololu Wytyczne opisują ogólne stosowanie beta-blokerów u dzieci: - podążając za wytycznymi leczenia dorosłych z niewydolnością serca, uzasadnione jest rozważenie beta-blokerów u dzieci wykazujących objawy z układową dysfunkcją skurczową lewej komory. Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki i powoli ją zwiększać. [Poziom dowodów: B] - podążając za wytycznymi leczenia dorosłych z niewydolnością serca, uzasadnione jest rozważenie beta-blokerów u dzieci nie wykazujących objawów z układową dysfunkcją skurczową lewej komory. Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki i powoli ją zwiększać. [Poziom dowodów: B]
Propranolol w leczeniu naczynek wczesniemolęcych, naczynek płaskich, naczynek jamistych	
Brak rekomendacji.	
Salbutamol w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 r.ż.	
Brak rekomendacji.	

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do czasu przekazania raportu nie otrzymano opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie.

Poniżej przedstawiono odnalezione artykuły przeglądowe na temat współczesnych zasad leczenia niewydolności serca u dzieci, m.in. z zastosowaniem propranololu, aktualne (opublikowane 2013-14) oraz silnie wsparte powołaniami na wyniki badań klinicznych

Buchhorn2014a

Publikacja zawiera m.in. informacje na temat skuteczności terapii z zastosowaniem beta-blokerów w niewydolności serca u dzieci z chorobą serca, począwszy od pierwszego doniesienia z 1998 roku na temat korzystnego działania propranololu w leczeniu niewydolności serca u niemowląt (N = 6) (Buchhorn 1998), poprzez pierwsze prospektywne, randomizowane badanie w grupie chorych wysokiego ryzyka, aż po najnowsze badania z lat 2012 i 2014, obejmujące odpowiednio 89 i 80 chorych. Autorzy oceniają terapię beta-blokerami jako obiecującą w kardiologii dziecięcej.

Buchhorn 2014b

Publikacja stanowi przegląd badań dotyczących stosowania beta-blokerów w leczeniu niewydolności u dzieci. Podsumowując propranolol jest jedynym lekiem, który odznaczał się skutecznością kliniczną w dwóch prospektywnych randomizowanych badaniach (Buchhorn 2001, Ahuja 2013) u niemowląt z wrodzonymi wadami serca (N = 100).

Östman-Smith 2014

Publikacja stanowi przegląd metod terapeutycznych z zastosowaniem beta-blokerów u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Autorzy oceniają, że terapia beta-blokerem jest leczeniem z wyboru u pacjentów z niewydolnością serca spowodowaną kardiomiopatią przerostową, jednak dawka leku musi być dokładnie dostosowana do indywidualnego stanu pacjenta, aby osiągnąć maksymalną korzyść. Jednak wymagane dawki są stosunkowo wysokie u dzieci z niewydolnością serca ze względu na kardiomiopatię przerostową (wykres poniżej). Autor nie zadeklarował konfliktu interesów.

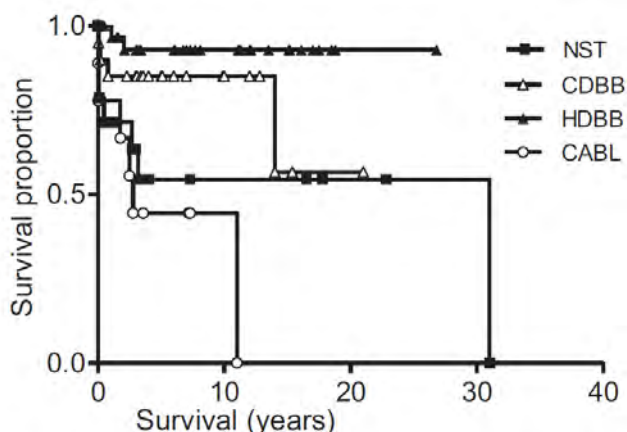


Fig. (1). Kaplan-Meier survival curve illustrating patients that were high risk for heart-failure related death by either having a presentation with heart failure symptoms below 2 years of age, or having a left-ventricular wall-to-cavity ratio of >0.30 . Median age at presentation was 1.2 years (inter-quartile range 0.4-16.7 years). Symbols: NST: no therapy or diuretics (n=14); CDBB: Conventional-dose beta-blockers (1-4 mg/kg propranolol or equivalent in other beta-blockers), n=20; HDBB: high-dose betablocker (<4.5 mg/kg of propranolol or equivalent, n=31); CCBL: calcium-channel blockers (verapamil 2.0-12.0 mg/kg, n=9). HDBB is the only treatment regime with significantly better survival than NST (p=0.003), but CCBL had significantly worse survival than both CDBB (p=0.006) and HDBB (p=0.0001).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Propranololum

Zgodnie z OBWIESZCZENIEM MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. w załączniku A1a znajdują się 2 preparaty refundowane zawierające propranolol we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Dla preparatu zawierającego propranolol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestacyjne są rozdzielne. Wskazania nie są zbieżne.

Tabela 6 Refundowane technologie medyczne w przedmiotowych wskazaniach dotyczące substancji czynnej propranololum na podstawie obwieszczenia MZ¹.

Nazwa, postać i dawka leku, substancja czynna, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Propranolol WZF, tabl., 10 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), Kod EAN: 5909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	3,25	3,41	1,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczylniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczylniaki płaskie; naczylniaki jamiste	ryczałt	3,94
Propranolol WZF, tabl., 40 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), Kod EAN: 5909990112210		5,09	5,34	7,44				3,20

Salbutamolom w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 roku życia

Zgodnie z OBWIESZCZENIEM MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. w załączniku A1a znajduje się 1 preparat refundowany zawierający salbutamol we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Dla preparatu zawierającego salbutamol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestacyjne są rozdzielne. Wskazania nie są zbieżne.

Tabela 7. Refundowane technologie medyczne zawierające salbutamolom w przedmiotowych wskazaniach na podstawie obwieszczenia MZ².

Nazwa, postać i dawka leku, substancja czynna, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
--	----------------	---------------------	---------------------	------------------------------	------------------------------------	---	--------------------	------------------------------------

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66)

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66)

Nazwa, postać i dawka leku, substancja czynna, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml, Salbutamolom, 100 ml, Kod EAN: 5909990317516	197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	4,86	5,10	7,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,20

Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: leczenie bradykardii u dzieci do 18 roku życia.

Zidentyfikowano inną substancję czynną, teofilinę, która we wskazaniu pozarejestacyjnym obejmowałaby leczenie bradykardii u dzieci do 18 roku życia, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Inne refundowane technologie medyczne w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 r.ż. na podstawie obwieszczenia MZ³.

Nazwa, postać i dawka leku, Substancja czynna, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, Theophyllinum, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), 5909990665419	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	5,40	5,67	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,64
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg, Theophyllinum, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990450114		6,48	6,80	4,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji			6,62
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg, Theophyllinum, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990450213		8,64	9,07	7,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji			7,16
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, Theophyllinum, 50 tabl., 5909990261215		8,42	8,84	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji			4,00
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, Theophyllinum, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990803910		6,31	6,63	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji			5,60
Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, Theophyllinum,		8,51	8,94	12,00	We wszystkich zarejestrowanych			4,09

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. [2015.66](#))

Nazwa, postać i dawka leku, Substancja czynna, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990149926					wskazaniach na dzień wydania decyzji			

4. Analiza kliniczna

4.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania w bazach: PubMed i Cochrane Library (09–11.11.2015 r.). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Propranololum we wskazaniach pozarejestacyjnych u dzieci do 18 r.ż.: napady anoksemiczne – profilaktyka oraz niewydolność serca

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach PubMed i Cochrane Library od daty ostatniego wyszukiwania, tj. odpowiednio od: 16.09.2013 i 2013 r. Ze względu na szeroką populację dla ocenianych wskazań oraz pilny charakter zlecenia, niemożliwe było przeprowadzenie przeglądu systematycznego. Przeprowadzono wyszukiwanie ręczne dla ocenianych wskazań.

Tabela 9. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> - napady anoksemiczne – profilaktyka u dzieci do 18 r.ż. - niewydolność serca u dzieci do 18 r.ż.	-
<u>Interwencja:</u> propranololum	-
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Propranololum we wskazaniach pozarejestacyjnych: naczyniaki wczesnodziecięce, naczyniaki płaskie i naczyniaki jamiste

Strategie wyszukiwania badań przeprowadzono dla substancji czynnej propranolol od daty ostatniego wyszukiwania, tj. od dnia 25.11.2013 r. (PubMed) oraz od 2013 r. (Cochrane Library).

Tabela 10. Kryteria włączenia do przeglądu dla propranololum we wskazaniach: naczyniaki wczesnodziecięce, naczyniaki płaskie i naczyniaki jamiste.

Opis	Komentarz
Populacja: Dzieci do 18 r.ż. – naczyniaki wczesnodziecięce Dzieci i dorośli – naczyniaki płaskie i naczyniaki jamiste.	-
Interwencja: Propranolol w podaniu doustnym	-
Komparator: terapia laserem, glikokortykosteroidy (doustnie, dożylnie lub iniekcja bezpośrednio do zmiany), a także leczenie operacyjne refundowane w Polsce w danym wskazaniu lek.	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. - Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, opublikowane w językach angielskim i polskim.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Salbutamolium we wskazaniu pozarejestacyjnym: bradykardia u dzieci do 18 r.ż.

Strategie wyszukiwania badań przeprowadzono dla substancji czynnej salbutamolium od daty ostatniego wyszukiwania, tj. od dnia 24.09.2013 r. (PubMed) oraz od 2013 r. (Embase i Cochrane Library).

Tabela 11 Kryteria włączenia do przeglądu dla salbutamolium

Opis	Komentarz
Populacja: pacjenci z bradykardią do 18 roku życia	-
Interwencja: salbutamol <u>w postaci doustnej</u> w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami	- wykluczano wziewne leczenie sa butamolem
Komparator: Teofilina	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączanoby badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, w języku angielskim i polskim.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: ogólna ocena skuteczności; brak odpowiedzi na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

4.2. Analiza skuteczności

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania odnaleziono jedynie przeglądy systematyczne literatury, badania pierwotne o wysokim poziomie wiarygodności (badania RCT) oceniające skuteczność produktów

zawierających substancję czynną propranololum w leczeniu naczyńniaków wczesnoniemowlęcych u dzieci do 18 r.ż..

Ogółem do analizy klinicznej włączono 9 publikacji:

- 2 przeglądy systematyczne (Lou 2013, Xu 2014);
- 3 badania kliniczne randomizowane (Laute-Labreze 2015, Bauman 2014, Abarzua 2014);
- 1 badania obserwacyjne prospektywne-retrospektywne (Pope 2013), 3 badania retrospektywne (Yang 2015, Alburquerque 2014).

4.2.1. Propranolol w leczeniu dzieci do 18 r.ż.: napady anoksemiczne – profilaktyka, oraz niewydolność serca

Niewydolność serca u dzieci do 18 r.ż.

Nie odnaleziono nowych publikacji z badań nad stosowaniem propranololu w tym wskazaniu albo były one niedostępne. Odnaleziono 3 artykuły przeglądowe, które podsumowano jako stanowiska eksperckie w rozdziale „Opinie ekspertów klinicznych”.

Napady anoksemiczne

Nie odnaleziono nowych publikacji z badań nad stosowaniem propranololu w stosunku do opisanych w raporcie AOTM-RK-434-1/2013.

4.2.2. Propranolol w leczeniu naczyńniaków

4.2.2.1. Naczyńniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 r.ż.

Przeglądy systematyczne

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Lou 2013) dotyczący efektywności klinicznej stosowania propranololu w leczeniu naczyńniaków wczesnoniemowlęcych oraz jeden przegląd systematyczny (Xu 2014) dotyczący stosowania propranololu w leczeniu naczyńniaków wczesnoniemowlęcych okolicy okołoooczodołowej, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania propranololu w porównaniu do kortykosterydów.

Badanie	Lou 2013
Cel badania	Skuteczność kliniczna stosowania propranololu w leczeniu naczyńniaków wczesnoniemowlęcych: metaanaliza zawierająca 35 badań
Typ badania	Przegląd systematyczny badań pierwotnych z metaanalizą
Selekcja badań	
Kryteria włączenia	- naczyńniak wczesnoniemowlęcy (IH); - pacjenci leczeni propranololem lub innymi metodami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu IH; - skuteczność kliniczna propranololulub innych metod terapeutycznych w leczeniu IH;
Kryteria wykluczenia	- brak wyraźnej informacji na temat skuteczności propranololu i innych metod terapeutycznych; - przypadki, w których stosowano początkowo łączone leczenie propranololem i innymi metodami terapeutycznymi - gdy te same wyniki odnotowano w kilku publikacjach, wówczas tylko najnowsza publikacja była uwzględniona w metaanalizie - nie uwzględniano nieopublikowanych danych i abstraktów
Ekstrakcja danych i analiza statystyczna	
Oceniany parametr	Iloraz szans (OR) odnoszący się, do poprawy po leczeniu względem stanu przed leczeniem.
Informacje dodatkowe	
Źródła finansowania	Zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania
Konflikt interesów	Zadeklarowano brak konfliktu

Badanie	Lou 2013																																																																																																																																															
Charakterystyka procedur / schemat leczenia																																																																																																																																																
Interwencja	Propranolol																																																																																																																																															
Komparator	Inne metody terapeutyczne stosowane w leczeniu IH																																																																																																																																															
Wyniki																																																																																																																																																
Selekcja badań	Ostatecznie do przeglądu włączono 35 badań.																																																																																																																																															
Charakterystyka badań	Uwzględniono łącznie 342 pacjentów z IH oraz 248 pacjentów w grupach kontrolnych.																																																																																																																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study (year)</th> <th>Number of patients (M/F)</th> <th>Mean age (months)</th> <th>Sites</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Harikrishna <i>et al.</i> (2011) [22]</td><td>2 (0/2)</td><td>15.5</td><td>Skin, eye</td></tr> <tr><td>Manunzam <i>et al.</i> (2010) [23]</td><td>9</td><td>5.8</td><td>NR</td></tr> <tr><td>Solomon <i>et al.</i> (2011) [24]</td><td>1</td><td>NR</td><td>Skin</td></tr> <tr><td>Corapcioğlu <i>et al.</i> (2011) [25]</td><td>12 (3/9)</td><td>4.5</td><td>NR</td></tr> <tr><td>Ghosh & Ghosh (2012) [26]</td><td>1 (0/1)</td><td>1.5</td><td>Skin, liver</td></tr> <tr><td>Fuchsmann <i>et al.</i> (2011) [27]</td><td>17</td><td>12.6</td><td>Skin, airway</td></tr> <tr><td>Sarialioglu <i>et al.</i> (2010) [28]</td><td>1 (1/0)</td><td>7</td><td>Liver</td></tr> <tr><td>Breur <i>et al.</i> (2011) [29]</td><td>1 (0/1)</td><td>1</td><td>Skin</td></tr> <tr><td>Rosbe <i>et al.</i> (2010) [30]</td><td>2</td><td>1.5</td><td>Skin, airway</td></tr> <tr><td>Mazereeuw-Hautier <i>et al.</i> (2010) [11]</td><td>3</td><td>NR</td><td>Liver</td></tr> <tr><td>Mistry & Tzifa (2010) [31]</td><td>1 (0/1)</td><td>1.2</td><td>Airway</td></tr> <tr><td>Truong <i>et al.</i> (2010) [32]</td><td>1 (0/1)</td><td>1.2</td><td>Airway</td></tr> <tr><td>Maturo <i>et al.</i> (2010) [33]</td><td>1 (0/1)</td><td>3</td><td>Airway</td></tr> <tr><td>Léauté-Labrèze <i>et al.</i> (2008) [8]</td><td>4 (2/2)</td><td>Newborn</td><td>Skin</td></tr> <tr><td>Durr <i>et al.</i> (2012) [9]</td><td>2 (0/2)</td><td>NR</td><td>Airway</td></tr> <tr><td>Raol <i>et al.</i> (2011) [34]</td><td>2 (0/2)</td><td>1</td><td>Skin, airway</td></tr> <tr><td>Javia <i>et al.</i> (2011) [35]</td><td>10 (2/8)</td><td>3</td><td>Airway</td></tr> <tr><td>Moss <i>et al.</i> (2012) [10]</td><td>1 (1/0)</td><td>NR</td><td>Eye</td></tr> <tr><td>Yeh <i>et al.</i> (2011) [36]</td><td>2 (1/1)</td><td>1</td><td>Skin</td></tr> <tr><td>Taban & Goldberg (2010) [37]</td><td>1 (0/1)</td><td>1.5</td><td>Eye</td></tr> <tr><td>Leboulanger <i>et al.</i> (2010) [51]</td><td>11</td><td>2.4</td><td>Airway</td></tr> <tr><td>Cheng <i>et al.</i> (2010) [38]</td><td>2 (1/1)</td><td>2.2</td><td>Skin, eye</td></tr> <tr><td>Marsciani <i>et al.</i> (2010) [39]</td><td>1 (0/1)</td><td>2</td><td>Liver</td></tr> <tr><td>Denoyelle <i>et al.</i> (2009) [40]</td><td>2 (0/2)</td><td>1</td><td>Skin, airway</td></tr> <tr><td>Blanchet <i>et al.</i> (2010) [41]</td><td>1 (0/1)</td><td>3</td><td>Skin, airway</td></tr> <tr><td>Theletsane <i>et al.</i> (2009) [42]</td><td>1 (0/1)</td><td>0.5</td><td>Skin, airway</td></tr> <tr><td>Sans <i>et al.</i> (2009) [43]</td><td>13 (5/8)</td><td>2–41</td><td>Skin, eye, airway</td></tr> <tr><td>Jephson <i>et al.</i> (2009) [44]</td><td>1 (0/1)</td><td>4</td><td>Airway</td></tr> <tr><td>Price <i>et al.</i> (2011) [45]</td><td>139 (32/107)</td><td>4.7</td><td>NR</td></tr> <tr><td>Bertrand <i>et al.</i> (2011) [46]</td><td>24</td><td>3.7</td><td>Skin, eye</td></tr> <tr><td>Jin <i>et al.</i> (2011) [47]</td><td>73 (20/53)</td><td>10</td><td>NR</td></tr> <tr><td>Xiong <i>et al.</i> (2012) [48]</td><td>52 (27/25)</td><td>1–26</td><td>E ye</td></tr> <tr><td>Ji <i>et al.</i> (2012) [49]</td><td>46 (17/29)</td><td>7</td><td>NR</td></tr> <tr><td>Liang & Yu (2012) [50]</td><td>32 (13/19)</td><td>6.5</td><td>NR</td></tr> <tr><td>Buckmiller <i>et al.</i> (2009) [4]</td><td>1 (0/1)</td><td>2</td><td>Airway</td></tr> </tbody> </table> <p>F, female; M, male; NR, not reported.</p>	Study (year)	Number of patients (M/F)	Mean age (months)	Sites	Harikrishna <i>et al.</i> (2011) [22]	2 (0/2)	15.5	Skin, eye	Manunzam <i>et al.</i> (2010) [23]	9	5.8	NR	Solomon <i>et al.</i> (2011) [24]	1	NR	Skin	Corapcioğlu <i>et al.</i> (2011) [25]	12 (3/9)	4.5	NR	Ghosh & Ghosh (2012) [26]	1 (0/1)	1.5	Skin, liver	Fuchsmann <i>et al.</i> (2011) [27]	17	12.6	Skin, airway	Sarialioglu <i>et al.</i> (2010) [28]	1 (1/0)	7	Liver	Breur <i>et al.</i> (2011) [29]	1 (0/1)	1	Skin	Rosbe <i>et al.</i> (2010) [30]	2	1.5	Skin, airway	Mazereeuw-Hautier <i>et al.</i> (2010) [11]	3	NR	Liver	Mistry & Tzifa (2010) [31]	1 (0/1)	1.2	Airway	Truong <i>et al.</i> (2010) [32]	1 (0/1)	1.2	Airway	Maturo <i>et al.</i> (2010) [33]	1 (0/1)	3	Airway	Léauté-Labrèze <i>et al.</i> (2008) [8]	4 (2/2)	Newborn	Skin	Durr <i>et al.</i> (2012) [9]	2 (0/2)	NR	Airway	Raol <i>et al.</i> (2011) [34]	2 (0/2)	1	Skin, airway	Javia <i>et al.</i> (2011) [35]	10 (2/8)	3	Airway	Moss <i>et al.</i> (2012) [10]	1 (1/0)	NR	Eye	Yeh <i>et al.</i> (2011) [36]	2 (1/1)	1	Skin	Taban & Goldberg (2010) [37]	1 (0/1)	1.5	Eye	Leboulanger <i>et al.</i> (2010) [51]	11	2.4	Airway	Cheng <i>et al.</i> (2010) [38]	2 (1/1)	2.2	Skin, eye	Marsciani <i>et al.</i> (2010) [39]	1 (0/1)	2	Liver	Denoyelle <i>et al.</i> (2009) [40]	2 (0/2)	1	Skin, airway	Blanchet <i>et al.</i> (2010) [41]	1 (0/1)	3	Skin, airway	Theletsane <i>et al.</i> (2009) [42]	1 (0/1)	0.5	Skin, airway	Sans <i>et al.</i> (2009) [43]	13 (5/8)	2–41	Skin, eye, airway	Jephson <i>et al.</i> (2009) [44]	1 (0/1)	4	Airway	Price <i>et al.</i> (2011) [45]	139 (32/107)	4.7	NR	Bertrand <i>et al.</i> (2011) [46]	24	3.7	Skin, eye	Jin <i>et al.</i> (2011) [47]	73 (20/53)	10	NR	Xiong <i>et al.</i> (2012) [48]	52 (27/25)	1–26	E ye	Ji <i>et al.</i> (2012) [49]	46 (17/29)	7	NR	Liang & Yu (2012) [50]	32 (13/19)	6.5	NR	Buckmiller <i>et al.</i> (2009) [4]	1 (0/1)	2
Study (year)	Number of patients (M/F)	Mean age (months)	Sites																																																																																																																																													
Harikrishna <i>et al.</i> (2011) [22]	2 (0/2)	15.5	Skin, eye																																																																																																																																													
Manunzam <i>et al.</i> (2010) [23]	9	5.8	NR																																																																																																																																													
Solomon <i>et al.</i> (2011) [24]	1	NR	Skin																																																																																																																																													
Corapcioğlu <i>et al.</i> (2011) [25]	12 (3/9)	4.5	NR																																																																																																																																													
Ghosh & Ghosh (2012) [26]	1 (0/1)	1.5	Skin, liver																																																																																																																																													
Fuchsmann <i>et al.</i> (2011) [27]	17	12.6	Skin, airway																																																																																																																																													
Sarialioglu <i>et al.</i> (2010) [28]	1 (1/0)	7	Liver																																																																																																																																													
Breur <i>et al.</i> (2011) [29]	1 (0/1)	1	Skin																																																																																																																																													
Rosbe <i>et al.</i> (2010) [30]	2	1.5	Skin, airway																																																																																																																																													
Mazereeuw-Hautier <i>et al.</i> (2010) [11]	3	NR	Liver																																																																																																																																													
Mistry & Tzifa (2010) [31]	1 (0/1)	1.2	Airway																																																																																																																																													
Truong <i>et al.</i> (2010) [32]	1 (0/1)	1.2	Airway																																																																																																																																													
Maturo <i>et al.</i> (2010) [33]	1 (0/1)	3	Airway																																																																																																																																													
Léauté-Labrèze <i>et al.</i> (2008) [8]	4 (2/2)	Newborn	Skin																																																																																																																																													
Durr <i>et al.</i> (2012) [9]	2 (0/2)	NR	Airway																																																																																																																																													
Raol <i>et al.</i> (2011) [34]	2 (0/2)	1	Skin, airway																																																																																																																																													
Javia <i>et al.</i> (2011) [35]	10 (2/8)	3	Airway																																																																																																																																													
Moss <i>et al.</i> (2012) [10]	1 (1/0)	NR	Eye																																																																																																																																													
Yeh <i>et al.</i> (2011) [36]	2 (1/1)	1	Skin																																																																																																																																													
Taban & Goldberg (2010) [37]	1 (0/1)	1.5	Eye																																																																																																																																													
Leboulanger <i>et al.</i> (2010) [51]	11	2.4	Airway																																																																																																																																													
Cheng <i>et al.</i> (2010) [38]	2 (1/1)	2.2	Skin, eye																																																																																																																																													
Marsciani <i>et al.</i> (2010) [39]	1 (0/1)	2	Liver																																																																																																																																													
Denoyelle <i>et al.</i> (2009) [40]	2 (0/2)	1	Skin, airway																																																																																																																																													
Blanchet <i>et al.</i> (2010) [41]	1 (0/1)	3	Skin, airway																																																																																																																																													
Theletsane <i>et al.</i> (2009) [42]	1 (0/1)	0.5	Skin, airway																																																																																																																																													
Sans <i>et al.</i> (2009) [43]	13 (5/8)	2–41	Skin, eye, airway																																																																																																																																													
Jephson <i>et al.</i> (2009) [44]	1 (0/1)	4	Airway																																																																																																																																													
Price <i>et al.</i> (2011) [45]	139 (32/107)	4.7	NR																																																																																																																																													
Bertrand <i>et al.</i> (2011) [46]	24	3.7	Skin, eye																																																																																																																																													
Jin <i>et al.</i> (2011) [47]	73 (20/53)	10	NR																																																																																																																																													
Xiong <i>et al.</i> (2012) [48]	52 (27/25)	1–26	E ye																																																																																																																																													
Ji <i>et al.</i> (2012) [49]	46 (17/29)	7	NR																																																																																																																																													
Liang & Yu (2012) [50]	32 (13/19)	6.5	NR																																																																																																																																													
Buckmiller <i>et al.</i> (2009) [4]	1 (0/1)	2	Airway																																																																																																																																													
Skuteczność kliniczna																																																																																																																																																
Skuteczność kliniczną propranololu w HI oceniono wykonując szereg metaanaliz, w tym w podgrupach.																																																																																																																																																
<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność propranololu (PRO) vs. inne metody terapeutyczne w leczeniu IH: włączono 35 badań; 324 chorych w grupie PRO i 248 w grupach kontrolnych; PRO okazał się bardziej skuteczny niż inne metody leczenia łącznie (OR = 9.67, 95% CI 6.62, 14.12, P < 0.001). Efektywność propranololu ws. sterydów: włączono 34 badania; 323 chorych w grupie PRO i 247 w grupach kontrolnych; PRO okazał się bardziej skuteczny niż inne sterydy (OR = 9.67, 95% CI 6.61, 14.15, P < 0.001). Wykazano ponadto przewagę efektywności propranololu nad podawaniem winikrystyny, terapią laserową, Przeprowadzono metaanalizy w podgrupach w zależności od typu naczynek i stwierdzono, że PRO był skuteczniejszy niż inne 																																																																																																																																																

Badanie	Lou 2013
	terapię łącznie w leczeniu IH skórnych, okołooocznych, dróń oddechowych, wątroby, <ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowe metaanalizy wykazały, że PRO był skuteczniejszy niż steroidy w podgrupach chorych o dobrej oraz o najwyższej odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Badanie	Xu 2014
Cel badania	Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania propranololu w porównaniu do kortykosterydów w leczeniu okołoooczodołowych naczynek wczesnoniemowlęcych
Typ badania	Przegląd systematyczny badań pierwotnych z metaanalizą
Selekcja badań	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> - naczyniak wczesnoniemowlęcy (IH) zlokalizowany w okolicy okołoooczodołowej lub około gałkowej; - pacjenci leczeni albo propranololem, albo kortykosterydami
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci stosujący jednocześnie dwa lub więcej różnych leków lub terapii innych niż propranolol lub kortykosterydy; - pacjenci z innymi zmianami na skórze, nieznanymi się w okolicy okołoooczodołowej; - jeśli ta sama instytucja zgłosiła dwa lub więcej badań w tej samej populacji, wówczas badania z mniejszą liczbą pacjentów zostawały wykluczone; - badania na zwierzętach, badania nieopublikowane i materiały konferencyjne; - artykuły przeglądowe i listy do redakcji.
Ekstrakcja danych i analiza statystyczna	
Główne punkty końcowe	Miejsce występowania zmiany chorobowej, odpowiedź na leczenie, wskaźnik ponownego wzrostu (rebound growth rate), moc sferyczna (spherical power), moc cylindryczna (cylindrical power) przed i po leczeniu, stopień niedowidzenia, zdarzenia niepożądane
Informacje dodatkowe	
Ograniczenia	
Źródła finansowania	Praca finansowana przez The National Key Program for Basic Research of China grant (2010CB529902), the National Natural Science Foundation of China grant (81100683, 81372909) and the Science and Technology Commission of Shanghai (13ZR1423600, 12ZR1417300).
Konflikt interesów	Nie sprecyzowano.
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	propranolol
Komparator	kortykosterydy
Wyniki	
Selekcja badań	W przeglądzie systematycznym ostatecznie uwzględniono 31 badań.
Charakterystyka kliniczna pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> - całkowita liczba pacjentów: 425, w tym: 187 przyjmowało propranolol i 238 otrzymywało kortykosterydy; - średni wiek rozpoczęcia terapii: 6,4 miesiąca; - średni czas trwania opieki po zakończeniu leczenia (follow-up): 16,1 miesiąca; - odsetek kobiet: 70,6%; - 24 badania opisywały lokalizację naczyniaka wczesnoniemowlęcego: 89,6% - okołogałkowy IH zlokalizowany w okolicy powieki dolnej lub górnej, 4,9% - zasięg oczodołu; 3,8% - wewnętrzny lub zewnętrzny kąt oka; 1,7% - okolica głądziżny.

Badanie	Xu 2014																									
	<p>Table 2 Clinical characteristics of infantile haemangiomas</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Propranolol</th> <th>Corticosteroids</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Male (%)</td> <td>28.7 (37/129)</td> <td>29.9 (49/164)</td> </tr> <tr> <td>Female (%)</td> <td>71.3 (92/129)</td> <td>70.1 (115/164)</td> </tr> <tr> <td>Age of initial treatment (months)</td> <td>7.4</td> <td>5.4</td> </tr> <tr> <td>Duration of follow-up (months)</td> <td>8.7</td> <td>24.6</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Location</th> <th>No. of patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eyelid</td> <td>310 (89.6%)</td> </tr> <tr> <td>Orbital extension</td> <td>17 (4.9%)</td> </tr> <tr> <td>Canthus</td> <td>13 (3.8%)</td> </tr> <tr> <td>Glabella</td> <td>6 (1.7%)</td> </tr> </tbody> </table>		Propranolol	Corticosteroids	Male (%)	28.7 (37/129)	29.9 (49/164)	Female (%)	71.3 (92/129)	70.1 (115/164)	Age of initial treatment (months)	7.4	5.4	Duration of follow-up (months)	8.7	24.6	Location	No. of patients	Eyelid	310 (89.6%)	Orbital extension	17 (4.9%)	Canthus	13 (3.8%)	Glabella	6 (1.7%)
	Propranolol	Corticosteroids																								
Male (%)	28.7 (37/129)	29.9 (49/164)																								
Female (%)	71.3 (92/129)	70.1 (115/164)																								
Age of initial treatment (months)	7.4	5.4																								
Duration of follow-up (months)	8.7	24.6																								
Location	No. of patients																									
Eyelid	310 (89.6%)																									
Orbital extension	17 (4.9%)																									
Canthus	13 (3.8%)																									
Glabella	6 (1.7%)																									
Dawkowanie i sposób podania	<p><u>Propranolol:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w większości badań podawany doustnie w dawce początkowej: 0,1–1 mg/kg/dzień i systematycznie podwyższany do 2–3 mg/kg/dzień; - w niektórych badaniach podawano bezpośrednio 2 mg/kg/dzień; - tylko w 1 badaniu stosowano dawkę 1 mg/ml do zmiany chorobowej 0,2 ml/cm i maksymalnej objętości 1 ml na 5 cm zmiany. <p><u>Kortykosterydy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - najpowszechniejszy sposób leczenia to iniekcja połączonych: triamcynolonu (40 mg) i Betametazonu/ deksametazonu (46 mg), do zmiany chorobowej. Jeżeli zmiana chorobowa nie zmniejszyła się wystarczająco, wówczas konieczne było podanie drugiej lub trzeciej iniekcji. - dwa badania opisywały stosowanie miejscowo kremu zawierającego propionian klobetazolu oraz krople do oczu zawierające 1% prednizolonu (4 razy dziennie); - w jednym badaniu stosowano leczenie doustnymi sterydami rozpoczynając od prednizolonu w dawce 2 mg/kg/dzień. 																									
Skuteczność kliniczna	<p><u>Odpowiedź na leczenie (Tab.3).</u> W 26 badaniach (14 oceniających propranolol i 12 oceniających kortykosterydy) analizowano odpowiedź na leczenie. W większości badań autorzy przedstawiali odsetek odpowiedzi. W niektórych badaniach odpowiedź na leczenie była definiowana jako zmniejszenie się objętości zmiany chorobowej o więcej niż 25% w stosunku do pierwotnej objętości.</p> <p>W niniejszym przeglądzie systematycznym odpowiedź na leczenie jest definiowana jako redukcja objętości o więcej niż 25% lub zgodnie z definicją przyjętą w analizowanych badaniach.</p> <p>Średnia wartość wskaźnika odpowiedzi na leczenie wynosiła: 94,0% (zakres:75,0–100%) dla badań oceniających stosowanie propranololu oraz 82,3% (zakres: 50,0–92,59%; p = 0,001) dla badań oceniających stosowanie kortykosterydów.</p> <p>W 13 badaniach oceniających stosowanie propranololu podano informację o stosowaniu wcześniejszego leczenia, w tym u 24,0% (36/150) pacjentów wcześniejsza terapia kortykosterydami nie dała pozytywnej odpowiedzi na leczenie, więc rozpoczęto stosowanie propranololu, co przyniosło znaczną poprawę.</p> <p><u>Wskaźnik ponownego wzrostu (Rebound growth rate) (Tab.3).</u> W 12 badaniach analizowano wskaźnik ponownego wzrostu, w tym 7 dla propranololu i 5 dla kortykosterydów. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p>Table 3 Outcomes of treatment with propranolol or corticosteroids</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Propranolol</th> <th>Corticosteroids</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Response rate</td> <td>94% (141/150)</td> <td>82.3% (140/170)</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Rebound growth rate</td> <td>13.9% (12/86)</td> <td>12.0% (9/75)</td> <td>0.71</td> </tr> <tr> <td>Amblyopia rate</td> <td>16.7% (11/66)</td> <td>31.1% (41/132)</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>Side effects rate</td> <td>24.0% (36/150)</td> <td>9.6% (10/104)</td> <td>0.006</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Moc sferyczna (spherical power) (Fig. 2).</u> Parametr oceniany w 13 badaniach: 5 dotyczyło stosowania propranololu, a 8 – kortykosterydów. Pacjenci, którzy otrzymali propranolol wykazywani istotne zmniejszenie mocy sferycznej (redukcja nadwzroczności) po zastosowanym leczeniu. Nie odnotowano istotnych zmian tego parametru przed i po leczeniu kortykosterydami.</p>		Propranolol	Corticosteroids	P-value	Response rate	94% (141/150)	82.3% (140/170)	0.001	Rebound growth rate	13.9% (12/86)	12.0% (9/75)	0.71	Amblyopia rate	16.7% (11/66)	31.1% (41/132)	0.04	Side effects rate	24.0% (36/150)	9.6% (10/104)	0.006					
	Propranolol	Corticosteroids	P-value																							
Response rate	94% (141/150)	82.3% (140/170)	0.001																							
Rebound growth rate	13.9% (12/86)	12.0% (9/75)	0.71																							
Amblyopia rate	16.7% (11/66)	31.1% (41/132)	0.04																							
Side effects rate	24.0% (36/150)	9.6% (10/104)	0.006																							

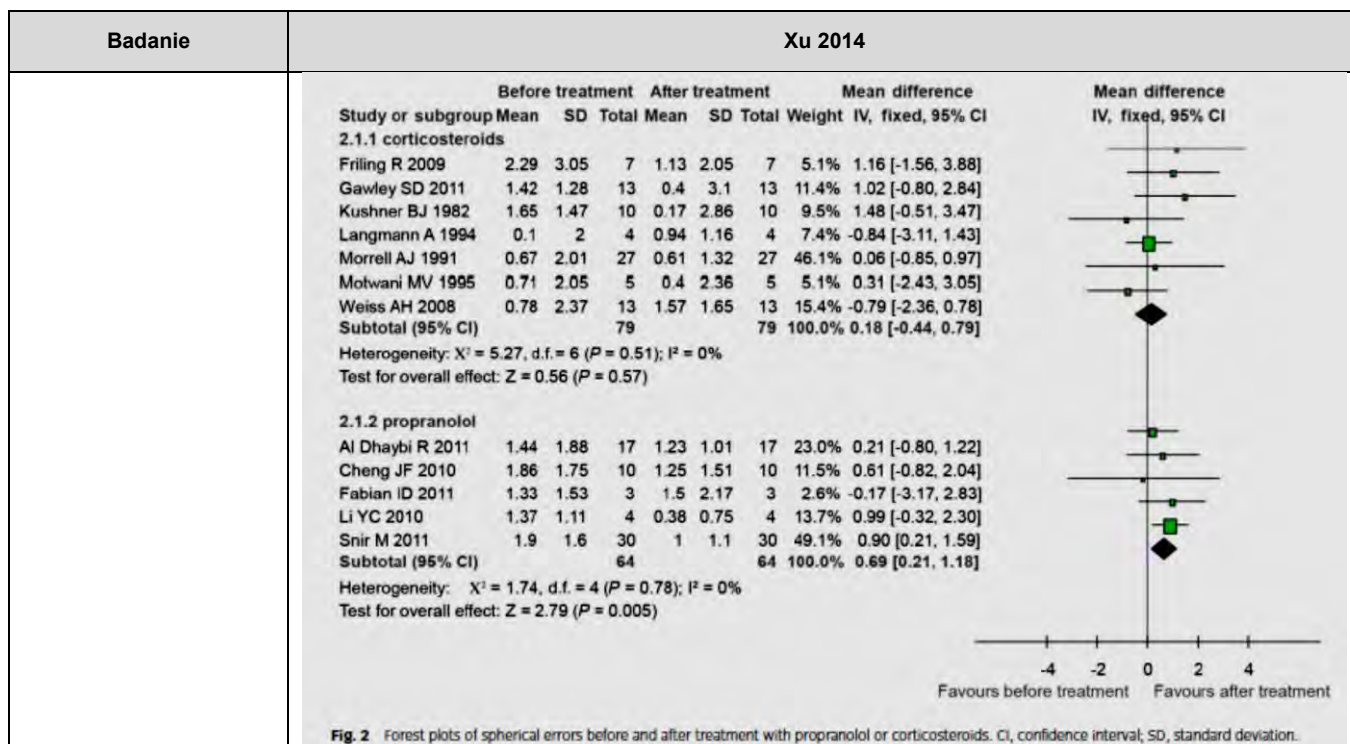


Fig. 2 Forest plots of spherical errors before and after treatment with propranolol or corticosteroids. CI, confidence interval; SD, standard deviation.

Moc cylindryczna (cylinder power) (Fig. 3). Parametr ten oceniano w 14 badaniach, w tym 6 dotyczyło stosowania propranololu, a 8 – kortykosteerydów. Obie grupy wykazały istotną redukcję mocy cylindrycznej po przeprowadzonym leczeniu.

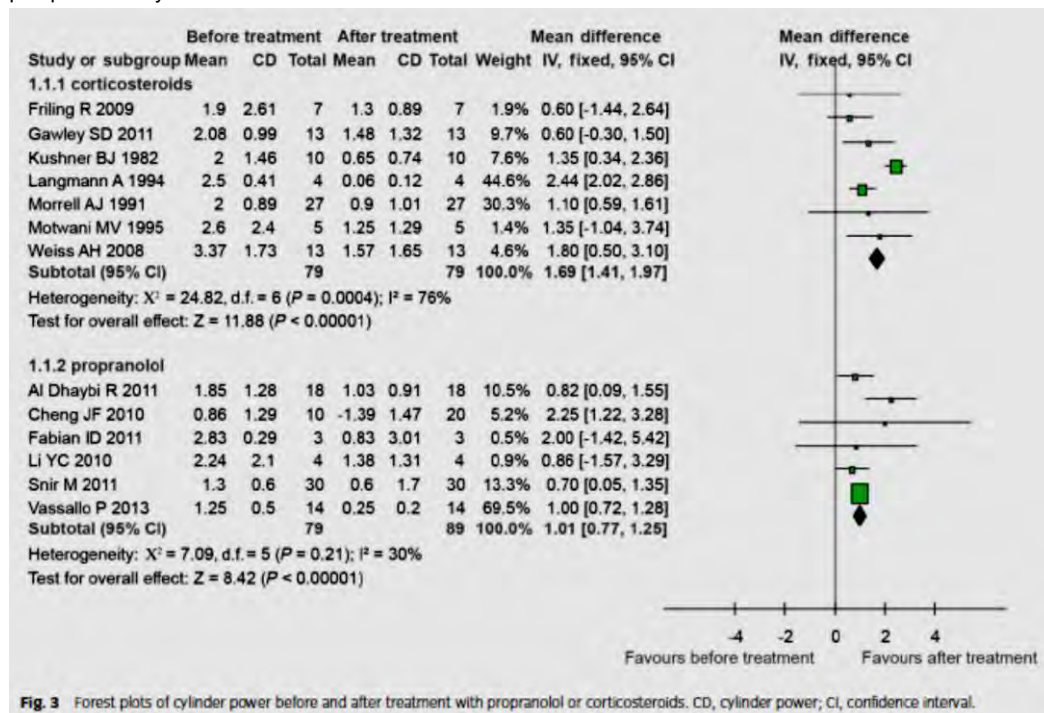


Fig. 3 Forest plots of cylinder power before and after treatment with propranolol or corticosteroids. CD, cylinder power; CI, confidence interval.

Niedowidzenie (Tab.3). W 16 badaniach określono wie kość niedowidzenia po zastosowanym leczeniu, w tym w 6 badaniach dotyczących stosowania propranololu, a w 10 badaniach – kortykosterydów. Podczas ostatnich wizyt pokontrolnych obserwowano, że na niedowidzenie cierpi 16,7% pacjentów leczonych propranololem i 31,1% pacjentów leczonych kortykosterydami ($p=0,04$).

Bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane
 Zdarzenia niepożądane ogółem (Tab. 3). W 21 badaniach przedstawiano wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych, w tym w 12 badaniach oceniających stosowanie propranololu, a w 9 badaniach – kortykosterydów. w grupie propranololu zdarzenia niepożądane zanotowano u 24,0% chorych (36/150), a w grupie kortykosterydów u 9,6% (10/104), $p=0,006$.
 Poszczególne zdarzenia niepożądane zebrano w Tab. 4.

Badanie	Xu 2014																																																
	<p>Table 4 Constituent ratio of adverse events in patients treated with propranolol or steroids</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 338 858 367">Propranolol</th> <th data-bbox="858 338 895 367">N</th> <th data-bbox="986 338 1054 367">Rate (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 383 612 412">Mild hyperglycaemia</td> <td data-bbox="879 383 895 412">1</td> <td data-bbox="995 383 1038 412">3.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 412 687 441">Cold extremities/hypotension</td> <td data-bbox="879 412 895 441">6</td> <td data-bbox="986 412 1038 441">18.8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 441 580 470">Mild bradycardia</td> <td data-bbox="879 441 895 470">1</td> <td data-bbox="995 441 1038 470">3.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 470 512 499">Skin rash</td> <td data-bbox="879 470 895 499">1</td> <td data-bbox="995 470 1038 499">3.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 499 667 528">Gastrointestinal symptoms</td> <td data-bbox="879 499 895 528">4</td> <td data-bbox="986 499 1038 528">12.4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 528 571 557">Sleep disorders</td> <td data-bbox="868 528 895 557">10</td> <td data-bbox="986 528 1038 557">31.3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 557 480 586">Fever</td> <td data-bbox="879 557 895 586">2</td> <td data-bbox="995 557 1038 586">6.2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 586 612 616">Abnormal behaviour</td> <td data-bbox="879 586 895 616">1</td> <td data-bbox="995 586 1038 616">3.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 616 783 645">Bronchospasm or respiratory symptoms</td> <td data-bbox="879 616 895 645">6</td> <td data-bbox="986 616 1038 645">18.8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 645 544 674">Total events (n)</td> <td data-bbox="868 645 895 674">32</td> <td data-bbox="986 645 1038 674">100.0</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="427 674 1054 703">Corticosteroids</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 703 676 732">Reductions of linear growth</td> <td data-bbox="879 703 895 732">3</td> <td data-bbox="986 703 1038 732">30.0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 732 699 761">Abscess at the site of injection</td> <td data-bbox="879 732 895 761">1</td> <td data-bbox="995 732 1038 761">10.0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 761 671 790">Local appearances damage</td> <td data-bbox="879 761 895 790">6</td> <td data-bbox="986 761 1038 790">60.0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 790 475 819">Total</td> <td data-bbox="868 790 895 819">10</td> <td data-bbox="986 790 1038 819">100.0</td> </tr> </tbody> </table>	Propranolol	N	Rate (%)	Mild hyperglycaemia	1	3.1	Cold extremities/hypotension	6	18.8	Mild bradycardia	1	3.1	Skin rash	1	3.1	Gastrointestinal symptoms	4	12.4	Sleep disorders	10	31.3	Fever	2	6.2	Abnormal behaviour	1	3.1	Bronchospasm or respiratory symptoms	6	18.8	Total events (n)	32	100.0	Corticosteroids			Reductions of linear growth	3	30.0	Abscess at the site of injection	1	10.0	Local appearances damage	6	60.0	Total	10	100.0
Propranolol	N	Rate (%)																																															
Mild hyperglycaemia	1	3.1																																															
Cold extremities/hypotension	6	18.8																																															
Mild bradycardia	1	3.1																																															
Skin rash	1	3.1																																															
Gastrointestinal symptoms	4	12.4																																															
Sleep disorders	10	31.3																																															
Fever	2	6.2																																															
Abnormal behaviour	1	3.1																																															
Bronchospasm or respiratory symptoms	6	18.8																																															
Total events (n)	32	100.0																																															
Corticosteroids																																																	
Reductions of linear growth	3	30.0																																															
Abscess at the site of injection	1	10.0																																															
Local appearances damage	6	60.0																																															
Total	10	100.0																																															
Wnioski końcowe	<p>Stosowanie propranololu w terapii okołoooczodołowych naczynek wczesnoniemowlęcych może być skuteczne.</p> <p>Konieczne są dalsze badania RCT w celu porównania dróg podania leku, a także określenia zdarzeń niepożądanych w długim okresie czasu.</p>																																																

Badania RCT

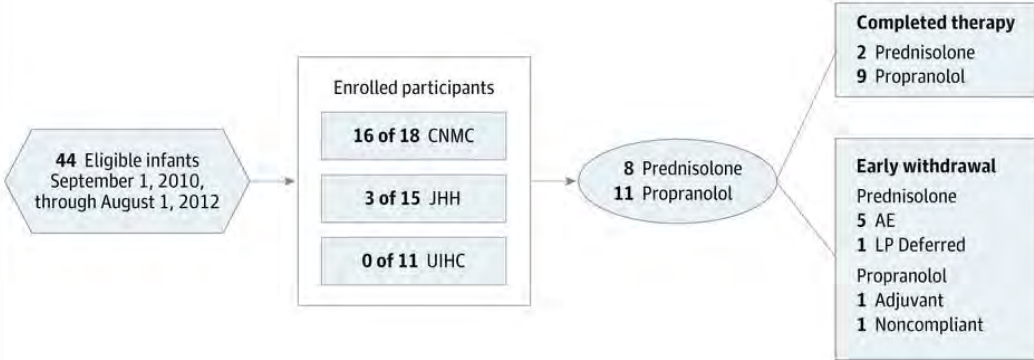
Badanie	Leaute-Labreze 2015
Cel badania	Ocena efektywności i bezpieczeństwa doustnego stosowania propranololu w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych w populacji pediatrycznej
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy II – III, <i>superiority</i>
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> - Pisemna zgoda(y) dotycząca udziału w badaniu oraz dalszemu wykorzystaniu obrazów pacjenta zostały uzyskane zgodnie z przepisami krajowymi od rodzica(ów) lub opiekuna(ów) pacjenta przed wykonaniem jakiegokolwiek procedury badawczej. - Pacjent był w wieku 35 do 150 dni, włącznie, w momencie włączenia, - Rozrastający się naczynek wczesnoniemowlęcy (IH), wymagający terapii układowej, występujący w dowolnym miejscu na ciele pacjenta z wyjątkiem powierzchni stycznej z pieluchą, o średnicy co najmniej 1,5 cm. - Jeśli było to wymagane przez przepisy krajowe, pacjent był zarejestrowany w systemie ubezpieczeń społecznych lub w systemie ubezpieczenia zdrowotnego i/lub jego/jej rodzica(ów) lub opiekuna(ów) prawnego(ych) był(a) zarejestrowana w systemie ubezpieczeń społecznych i w systemie ubezpieczenia zdrowotnego.
Metodyka badania	
Miejsce badania	56 ośrodków z 16 krajów

Badanie	Leaute-Labreze 2015																																																																																																																																																																												
Czas badania	Luty 2010 – listopad 2011																																																																																																																																																																												
Okres stosowania	3 lub 6 miesięcy																																																																																																																																																																												
Źródła finansowania, konflikt interesów	Pierre Fabre Dermatologie (nr NCT01056341), nie sprecyzowano																																																																																																																																																																												
Charakterystyka populacji																																																																																																																																																																													
Liczba osób	460 dzieci, w tym 456 dzieci otrzymało leczenie.																																																																																																																																																																												
Wiek	Średni wiek: 103,8 (SD 31,0 dni; zakres: 35–150 dni); dwie grupy wiekowe: 35–90 dni i 91–150 dni.																																																																																																																																																																												
Kobiety / mężczyźni	325/131																																																																																																																																																																												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <caption>Table 1. Baseline Characteristics of Study Patients and Hemangiomas.*</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Characteristic</th> <th rowspan="2">Placebo (N=55)</th> <th colspan="4">Propranolol (N=401)</th> <th rowspan="2">Total (N=456)</th> </tr> <tr> <th>1 mg/kg/day for 3 mo (N=98)</th> <th>1 mg/kg/day for 6 mo (N=102)</th> <th>3 mg/kg/day for 3 mo (N=100)</th> <th>3 mg/kg/day for 6 mo (N=101)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Patients</td> </tr> <tr> <td>Sex — no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>17 (31)</td> <td>30 (31)</td> <td>32 (31)</td> <td>21 (21)</td> <td>31 (31)</td> <td>131 (29)</td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>38 (69)</td> <td>68 (69)</td> <td>70 (69)</td> <td>79 (79)</td> <td>70 (69)</td> <td>325 (71)</td> </tr> <tr> <td>Age at inclusion</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Days</td> <td>103.9±31.1</td> <td>103.6±33.1</td> <td>102.6±30.1</td> <td>107.5±30.1</td> <td>101.6±31.0</td> <td>103.8±31.0</td> </tr> <tr> <td> 35–90 days — no. (%)</td> <td>20 (36)</td> <td>36 (37)</td> <td>38 (37)</td> <td>36 (36)</td> <td>37 (37)</td> <td>167 (37)</td> </tr> <tr> <td> >90 days — no. (%)</td> <td>35 (64)</td> <td>62 (63)</td> <td>64 (63)</td> <td>64 (64)</td> <td>64 (63)</td> <td>289 (63)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Hemangiomas</td> </tr> <tr> <td>Location — no. of patients (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Facial</td> <td>40 (73)</td> <td>71 (72)</td> <td>72 (71)</td> <td>64 (64)</td> <td>71 (70)</td> <td>318 (70)</td> </tr> <tr> <td> Nonfacial</td> <td>15 (27)</td> <td>27 (28)</td> <td>30 (29)</td> <td>36 (36)</td> <td>30 (30)</td> <td>138 (30)</td> </tr> <tr> <td>Morphologic classification — no. of patients (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Segmental</td> <td>2 (4)</td> <td>4 (4)</td> <td>7 (7)</td> <td>7 (7)</td> <td>5 (5)</td> <td>25 (5)</td> </tr> <tr> <td> Localized</td> <td>48 (87)</td> <td>89 (91)</td> <td>90 (88)</td> <td>88 (88)</td> <td>91 (90)</td> <td>406 (89)</td> </tr> <tr> <td> Indeterminate</td> <td>5 (9)</td> <td>5 (5)</td> <td>5 (5)</td> <td>5 (5)</td> <td>5 (5)</td> <td>25 (5)</td> </tr> <tr> <td>Superficial component — no. of patients (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Flat</td> <td>4 (7)</td> <td>9 (9)</td> <td>6 (6)</td> <td>9 (9)</td> <td>9 (9)</td> <td>37 (8)</td> </tr> <tr> <td> Elevated</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Slightly</td> <td>19 (35)</td> <td>22 (22)</td> <td>22 (22)</td> <td>29 (29)</td> <td>22 (22)</td> <td>114 (25)</td> </tr> <tr> <td> Moderately</td> <td>15 (27)</td> <td>35 (36)</td> <td>43 (42)</td> <td>24 (24)</td> <td>31 (31)</td> <td>148 (32)</td> </tr> <tr> <td> Markedly</td> <td>17 (31)</td> <td>32 (33)</td> <td>31 (30)</td> <td>38 (38)</td> <td>39 (39)</td> <td>157 (34)</td> </tr> <tr> <td> Deep component — no. of patients (%) †</td> <td>35 (64)</td> <td>74 (76)</td> <td>66 (65)</td> <td>79 (79) ‡</td> <td>72 (71)</td> <td>326 (71)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Plus–minus values are means ±SD. There were no significant differences among the study groups unless otherwise indicated. † Values are for a possible or a definite deep component. ‡ P=0.04 for the comparison with placebo.</p>	Characteristic	Placebo (N=55)	Propranolol (N=401)				Total (N=456)	1 mg/kg/day for 3 mo (N=98)	1 mg/kg/day for 6 mo (N=102)	3 mg/kg/day for 3 mo (N=100)	3 mg/kg/day for 6 mo (N=101)	Patients							Sex — no. (%)							Male	17 (31)	30 (31)	32 (31)	21 (21)	31 (31)	131 (29)	Female	38 (69)	68 (69)	70 (69)	79 (79)	70 (69)	325 (71)	Age at inclusion							Days	103.9±31.1	103.6±33.1	102.6±30.1	107.5±30.1	101.6±31.0	103.8±31.0	35–90 days — no. (%)	20 (36)	36 (37)	38 (37)	36 (36)	37 (37)	167 (37)	>90 days — no. (%)	35 (64)	62 (63)	64 (63)	64 (64)	64 (63)	289 (63)	Hemangiomas							Location — no. of patients (%)							Facial	40 (73)	71 (72)	72 (71)	64 (64)	71 (70)	318 (70)	Nonfacial	15 (27)	27 (28)	30 (29)	36 (36)	30 (30)	138 (30)	Morphologic classification — no. of patients (%)							Segmental	2 (4)	4 (4)	7 (7)	7 (7)	5 (5)	25 (5)	Localized	48 (87)	89 (91)	90 (88)	88 (88)	91 (90)	406 (89)	Indeterminate	5 (9)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	25 (5)	Superficial component — no. of patients (%)							Flat	4 (7)	9 (9)	6 (6)	9 (9)	9 (9)	37 (8)	Elevated							Slightly	19 (35)	22 (22)	22 (22)	29 (29)	22 (22)	114 (25)	Moderately	15 (27)	35 (36)	43 (42)	24 (24)	31 (31)	148 (32)	Markedly	17 (31)	32 (33)	31 (30)	38 (38)	39 (39)	157 (34)	Deep component — no. of patients (%) †	35 (64)	74 (76)	66 (65)	79 (79) ‡	72 (71)	326 (71)
Characteristic	Placebo (N=55)			Propranolol (N=401)					Total (N=456)																																																																																																																																																																				
		1 mg/kg/day for 3 mo (N=98)	1 mg/kg/day for 6 mo (N=102)	3 mg/kg/day for 3 mo (N=100)	3 mg/kg/day for 6 mo (N=101)																																																																																																																																																																								
Patients																																																																																																																																																																													
Sex — no. (%)																																																																																																																																																																													
Male	17 (31)	30 (31)	32 (31)	21 (21)	31 (31)	131 (29)																																																																																																																																																																							
Female	38 (69)	68 (69)	70 (69)	79 (79)	70 (69)	325 (71)																																																																																																																																																																							
Age at inclusion																																																																																																																																																																													
Days	103.9±31.1	103.6±33.1	102.6±30.1	107.5±30.1	101.6±31.0	103.8±31.0																																																																																																																																																																							
35–90 days — no. (%)	20 (36)	36 (37)	38 (37)	36 (36)	37 (37)	167 (37)																																																																																																																																																																							
>90 days — no. (%)	35 (64)	62 (63)	64 (63)	64 (64)	64 (63)	289 (63)																																																																																																																																																																							
Hemangiomas																																																																																																																																																																													
Location — no. of patients (%)																																																																																																																																																																													
Facial	40 (73)	71 (72)	72 (71)	64 (64)	71 (70)	318 (70)																																																																																																																																																																							
Nonfacial	15 (27)	27 (28)	30 (29)	36 (36)	30 (30)	138 (30)																																																																																																																																																																							
Morphologic classification — no. of patients (%)																																																																																																																																																																													
Segmental	2 (4)	4 (4)	7 (7)	7 (7)	5 (5)	25 (5)																																																																																																																																																																							
Localized	48 (87)	89 (91)	90 (88)	88 (88)	91 (90)	406 (89)																																																																																																																																																																							
Indeterminate	5 (9)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	25 (5)																																																																																																																																																																							
Superficial component — no. of patients (%)																																																																																																																																																																													
Flat	4 (7)	9 (9)	6 (6)	9 (9)	9 (9)	37 (8)																																																																																																																																																																							
Elevated																																																																																																																																																																													
Slightly	19 (35)	22 (22)	22 (22)	29 (29)	22 (22)	114 (25)																																																																																																																																																																							
Moderately	15 (27)	35 (36)	43 (42)	24 (24)	31 (31)	148 (32)																																																																																																																																																																							
Markedly	17 (31)	32 (33)	31 (30)	38 (38)	39 (39)	157 (34)																																																																																																																																																																							
Deep component — no. of patients (%) †	35 (64)	74 (76)	66 (65)	79 (79) ‡	72 (71)	326 (71)																																																																																																																																																																							
Charakterystyka procedur / schemat leczenia																																																																																																																																																																													
Interwencja	Propranolol w podaniu doustnym, 4 schematy dawkowania: 1 lub 3 mg/kg/dzień przez 3 lub 6 miesięcy																																																																																																																																																																												
Komparator	Placebo																																																																																																																																																																												

Badanie	Leaute-Labreze 2015																	
Wyniki																		
Efektywność kliniczna	<p>W czasie wstępnej analizy (styczeń 2012), 2 z 25 pacjentów (8%) otrzymujących placebo uzyskało skuteczne wyleczenie w 24. tygodniu, w porównaniu do: (i) 4 z 41 pacjentów (10%) otrzymujących propranolol w dawce 1 mg/kg/dzień przez 3 miesiące, (ii) 3 z 39 chorych (8%) przyjmujących 3 mg/kg/dzień przez 3 miesiące, (iii) 15 z 40 pacjentów (38%) przyjmujących 1 mg/kg/dzień przez 6 miesięcy (p = 0,004 w porównaniu z placebo) oraz (iv) 27 z 43 pacjentów (63%) przyjmujących 3 mg/kg/dzień przez 6 miesięcy (p <0,001 w porównaniu z placebo) (Rys. A). Według określonego wcześniej planu badania, analiza skuteczności w 24. tyg. przeprowadzono w celu przetestowania wyższości wybranego schematu leczenia propranololem w porównaniu z placebo.</p> <p>Podsumowując, 61 z 101 pacjentów (60%) przypisanych do wybranego schematu stosowania propranololu i 2 z 55 pacjentów (4%) przydzielonych do grupy otrzymującej placebo uzyskano skuteczne wyleczenie w 24. tygodniu (p <0,001) (Rys. B).</p>																	
	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div data-bbox="424 607 1062 1196"> <p>A Interim Analysis</p> <table border="1"> <caption>Data for Figure A: Interim Analysis</caption> <thead> <tr> <th>Treatment Group</th> <th>Patients with Complete or Nearly Complete Resolution (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Propranolol, 1 mg/kg/day, 3 Mo</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Propranolol, 3 mg/kg/day, 3 Mo</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Propranolol, 1 mg/kg/day, 6 Mo</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Propranolol, 3 mg/kg/day, 6 Mo</td> <td>63</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="424 1200 1062 1731"> <p>B Week 24 Efficacy Analysis</p> <table border="1"> <caption>Data for Figure B: Week 24 Efficacy Analysis</caption> <thead> <tr> <th>Treatment Group</th> <th>Patients with Complete or Nearly Complete Resolution (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Propranolol, 3 mg/kg/day for 6 Mo</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> <p>Poprawa między okresem wyjściowym a 5. tygodniem (zgodnie z scentralizowaną oceną) wystąpiła u 88% pacjentów przypisanych do wybranego schematu leczenia propranololem i 5% pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej placebo (p <0,001); trwała poprawa (zachowana przy każdej kolejnej wizycie aż do 24. tygodnia) wystąpiły od 5. tygodnia u 73% (propranolol) i 5% pacjentów (placebo). Istotnie wyższe średnie zmniejszenie pola powierzchni naczyńka oraz intensywność koloru osiągnięto w wybranych schematach stosowania propranololu w porównaniu do placebo.</p> <p>Wyniki analizy dla punktukońcowego dla wszystkich schematów leczenia przedstawiono w Tabeli 2.</p>	Treatment Group	Patients with Complete or Nearly Complete Resolution (%)	Placebo	8	Propranolol, 1 mg/kg/day, 3 Mo	10	Propranolol, 3 mg/kg/day, 3 Mo	8	Propranolol, 1 mg/kg/day, 6 Mo	38	Propranolol, 3 mg/kg/day, 6 Mo	63	Treatment Group	Patients with Complete or Nearly Complete Resolution (%)	Placebo	4	Propranolol, 3 mg/kg/day for 6 Mo
Treatment Group	Patients with Complete or Nearly Complete Resolution (%)																	
Placebo	8																	
Propranolol, 1 mg/kg/day, 3 Mo	10																	
Propranolol, 3 mg/kg/day, 3 Mo	8																	
Propranolol, 1 mg/kg/day, 6 Mo	38																	
Propranolol, 3 mg/kg/day, 6 Mo	63																	
Treatment Group	Patients with Complete or Nearly Complete Resolution (%)																	
Placebo	4																	
Propranolol, 3 mg/kg/day for 6 Mo	60																	

Badanie	Leaute-Labreze 2015																																		
	<p>Table 2. Exploratory Analysis of the Primary Efficacy Outcome in the Intention-to-Treat Population with Overrun.*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th rowspan="2">Placebo (N=55)</th> <th colspan="4">Propranolol (N=401)</th> </tr> <tr> <th>1 mg/kg/day for 3 mo (N=98)</th> <th>1 mg/kg/day for 6 mo (N=102)</th> <th>3 mg/kg/day for 3 mo (N=100)</th> <th>3 mg/kg/day for 6 mo (N=101)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Complete or nearly complete resolution of target hemangioma at wk 24 — no. (%)†</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>2 (4)</td> <td>8 (8)</td> <td>50 (49)</td> <td>12 (12)</td> <td>61 (60)</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>53 (96)</td> <td>90 (92)</td> <td>52 (51)</td> <td>88 (88)</td> <td>40 (40)</td> </tr> <tr> <td>P value‡</td> <td></td> <td>0.14</td> <td><0.001</td> <td>0.04</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>* "Overrun" indicates patients in stage 2 of the trial who were assigned to a regimen other than the selected regimen of propranolol or placebo. † Nearly complete resolution was defined as a minimal degree of telangiectasis, erythema, skin thickening, soft-tissue swelling, and distortion of anatomical landmarks. ‡ P values for the four propranolol regimens (vs. placebo) were calculated with the use of a one-sided z-test for proportions with pooled variance estimates.</p> <p>Skuteczne wyleczenie w 24. tygodniu utrzymano w 96. tyg. , u 35 z 54 pacjentów przypisanych do wybranego schematu stosowania propranololu (65%) oraz u 2 z 2 pacjentów z grupy placebo, bez prowadzenia żadnej dodatkowej naczyniaka. Tylko 6 pacjentów przypisanych do wybranego schematu podawania propranololu (10%) wymagało przywrócenia systemowego leczenia naczyniaków w okresie od 24. do 96. tygodnia (7 pacjentów [11%] wymagało jakiegokolwiek dodatkowego leczenia).</p>	Variable	Placebo (N=55)	Propranolol (N=401)				1 mg/kg/day for 3 mo (N=98)	1 mg/kg/day for 6 mo (N=102)	3 mg/kg/day for 3 mo (N=100)	3 mg/kg/day for 6 mo (N=101)	Complete or nearly complete resolution of target hemangioma at wk 24 — no. (%)†						Yes	2 (4)	8 (8)	50 (49)	12 (12)	61 (60)	No	53 (96)	90 (92)	52 (51)	88 (88)	40 (40)	P value‡		0.14	<0.001	0.04	<0.001
Variable	Placebo (N=55)			Propranolol (N=401)																															
		1 mg/kg/day for 3 mo (N=98)	1 mg/kg/day for 6 mo (N=102)	3 mg/kg/day for 3 mo (N=100)	3 mg/kg/day for 6 mo (N=101)																														
Complete or nearly complete resolution of target hemangioma at wk 24 — no. (%)†																																			
Yes	2 (4)	8 (8)	50 (49)	12 (12)	61 (60)																														
No	53 (96)	90 (92)	52 (51)	88 (88)	40 (40)																														
P value‡		0.14	<0.001	0.04	<0.001																														

Badanie	Bauman 2014
Cel badania	Określenie, czy propranolol podawany doustnie jest bardziej skuteczny i lepiej tolerowany niż prednizolon w leczeniu objawowym rozrastających się naczyniaków wczesnoniemowlęcych (IH) oraz określenie możliwości przeprowadzenia badania RCT przez wiele instytucji, porównania skuteczności i tolerancji obu leków
Typ badania	Kliniczne, randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy 2, wieloośrodkowe
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	- wszystkie kolejne dzieci kwalifikujące się w wieku od 2 tygodni do 6 miesięcy z aktywnie rozprzestrzeniającym się i objawowym naczyniakiem wczesnoniemowlęcym oceniane w ambulatoryjnej klinice anomalii naczyniowych instytucji badawczych, bez ograniczeń seksualnych lub rasowych - zmiany zostały uznane za objawowe, jeśli występują zaburzenia czynności (w tym oddychanie, jedzenie, wzroku i słuchu), występowało owrzodzenie, ból lub był zlokalizowany w regionach kosmetycznie wrażliwych.
Kryteria wykluczenia	- niewystarczające wsparcie społeczne, - nieproliferujących IH, - inne leczenie IH, - choroby wątroby, - zaburzenia poziomu glukozy we krwi (BG), nadciśnienie, niedociśnienie, nadreaktywności oskrzeli, serca anomalie i Phace (posterior fossa wady rozwojowe mózgu, naczyniaków, tętnic anomalie, koarktacji aorty oraz wad serca i zaburzeń oczu), jeśli znacznie zwężone naczynia wewnętrzczaszkowe był obecny.
Metodyka badania	
Miejsce badania	Stany Zjednoczone, 3 ośrodki kliniczne
Czas trwania badania	2010-2012
Źródła finansowania, konflikt interesów	Grant badawcze: R21HD062959-02 (the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health), UL1RR031988 (the National Center for Research Resources of the National Institutes of Health). Badanie zarejestrowane nr NCT00967226 (clinicaltrials.gov). Zadeklarowano 2 konflikty interesów

Badanie	Bauman 2014
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	 <pre> graph LR A[44 Eligible infants September 1, 2010, through August 1, 2012] --> B[Enrolled participants 16 of 18 CNMC 3 of 15 JHH 0 of 11 UIHC] B --> C(8 Prednisolone 11 Propranolol) C --> D[Completed therapy 2 Prednisolone 9 Propranolol] C --> E[Early withdrawal Prednisolone 5 AE 1 LP Deferred Propranolol 1 Adjuvant 1 Noncompliant] </pre>

Badanie	Bauman 2014																																																																																																																		
Dane populacyjne i kliniczne wg grup	<p data-bbox="564 257 1155 315">Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Participants as Randomized^a</p> <table border="1" data-bbox="564 327 1307 1861"> <thead> <tr> <th data-bbox="564 338 986 371">Characteristic</th> <th data-bbox="987 338 1134 371">Prednisolone</th> <th data-bbox="1136 338 1307 371">Propranolol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="564 374 986 407">Total, No. (%)</td> <td data-bbox="987 374 1134 407">8 (100)</td> <td data-bbox="1136 374 1307 407">11 (100)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 409 986 443">Sex, No. (%)</td> <td data-bbox="987 409 1134 443"></td> <td data-bbox="1136 409 1307 443"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 445 986 479"> Female</td> <td data-bbox="987 445 1134 479">6 (75.0)</td> <td data-bbox="1136 445 1307 479">8 (72.7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 481 986 515"> Male</td> <td data-bbox="987 481 1134 515">2 (25.0)</td> <td data-bbox="1136 481 1307 515">3 (27.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 517 986 551">Color, No. (%)</td> <td data-bbox="987 517 1134 551"></td> <td data-bbox="1136 517 1307 551"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 553 986 586"> White</td> <td data-bbox="987 553 1134 586">6 (75.0)</td> <td data-bbox="1136 553 1307 586">9 (81.8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 589 986 622"> Black</td> <td data-bbox="987 589 1134 622">2 (25.0)</td> <td data-bbox="1136 589 1307 622">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 624 986 658"> Asian</td> <td data-bbox="987 624 1134 658">0</td> <td data-bbox="1136 624 1307 658">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 660 986 694">Ethnicity, No. (%)</td> <td data-bbox="987 660 1134 694"></td> <td data-bbox="1136 660 1307 694"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 696 986 730"> Hispanic</td> <td data-bbox="987 696 1134 730">5 (62.5)</td> <td data-bbox="1136 696 1307 730">5 (45.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 732 986 766"> Non-Hispanic</td> <td data-bbox="987 732 1134 766">3 (37.5)</td> <td data-bbox="1136 732 1307 766">6 (54.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 768 986 801">Enrollment age, mean (95% CI), mo</td> <td data-bbox="987 768 1134 801">4.0 (2.8-5.2)</td> <td data-bbox="1136 768 1307 801">2.5 (1.7-3.4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 804 986 837">Lesion site</td> <td data-bbox="987 804 1134 837"></td> <td data-bbox="1136 804 1307 837"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 840 986 873"> Periorbital</td> <td data-bbox="987 840 1134 873">3 (37.5)</td> <td data-bbox="1136 840 1307 873">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 875 986 909"> Cheek</td> <td data-bbox="987 875 1134 909">2 (25.0)</td> <td data-bbox="1136 875 1307 909">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 911 986 945"> Nasal tip</td> <td data-bbox="987 911 1134 945">2 (25.0)</td> <td data-bbox="1136 911 1307 945">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 947 986 981"> Ear</td> <td data-bbox="987 947 1134 981">0</td> <td data-bbox="1136 947 1307 981">2 (18.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 983 986 1016"> Lip</td> <td data-bbox="987 983 1134 1016">0</td> <td data-bbox="1136 983 1307 1016">2 (18.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1019 986 1052"> Beard</td> <td data-bbox="987 1019 1134 1052">1 (12.5)</td> <td data-bbox="1136 1019 1307 1052">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1055 986 1088"> Frontotemporal</td> <td data-bbox="987 1055 1134 1088">0</td> <td data-bbox="1136 1055 1307 1088">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1090 986 1124"> Breast</td> <td data-bbox="987 1090 1134 1124">0</td> <td data-bbox="1136 1090 1307 1124">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1126 986 1160"> Forehead</td> <td data-bbox="987 1126 1134 1160">0</td> <td data-bbox="1136 1126 1307 1160">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1162 986 1196">Ulceration</td> <td data-bbox="987 1162 1134 1196"></td> <td data-bbox="1136 1162 1307 1196"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1198 986 1232"> None</td> <td data-bbox="987 1198 1134 1232">7 (87.5)</td> <td data-bbox="1136 1198 1307 1232">9 (81.8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1234 986 1267"> Mild (<10%)</td> <td data-bbox="987 1234 1134 1267">0</td> <td data-bbox="1136 1234 1307 1267">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1270 986 1303"> Moderate (>50%)</td> <td data-bbox="987 1270 1134 1303">1 (12.5)</td> <td data-bbox="1136 1270 1307 1303">1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1305 986 1339">Morphology</td> <td data-bbox="987 1305 1134 1339"></td> <td data-bbox="1136 1305 1307 1339"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1341 986 1375"> Local</td> <td data-bbox="987 1341 1134 1375">8 (100)</td> <td data-bbox="1136 1341 1307 1375">6 (54.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1377 986 1411"> Segmental</td> <td data-bbox="987 1377 1134 1411">0</td> <td data-bbox="1136 1377 1307 1411">3 (27.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1413 986 1447"> Intermediate</td> <td data-bbox="987 1413 1134 1447">0</td> <td data-bbox="1136 1413 1307 1447">2 (18.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1449 986 1482">Depth</td> <td data-bbox="987 1449 1134 1482"></td> <td data-bbox="1136 1449 1307 1482"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1485 986 1518"> Superficial</td> <td data-bbox="987 1485 1134 1518">2 (25.0)</td> <td data-bbox="1136 1485 1307 1518">3 (27.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1520 986 1554"> Deep</td> <td data-bbox="987 1520 1134 1554">2 (25.0)</td> <td data-bbox="1136 1520 1307 1554">2 (18.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1556 986 1590"> Mixed</td> <td data-bbox="987 1556 1134 1590">4 (50.0)</td> <td data-bbox="1136 1556 1307 1590">6 (54.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1592 986 1626">Lesion size, median (95% CI), cm²</td> <td data-bbox="987 1592 1134 1626"></td> <td data-bbox="1136 1592 1307 1626"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1628 986 1662"> By outer margins (TSA)</td> <td data-bbox="987 1628 1134 1662">3.1 (0.8-10.5)</td> <td data-bbox="1136 1628 1307 1662">5.0 (1.9-25.6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="564 1664 986 1697"> Adjusted for normal skin (AdjTSA)</td> <td data-bbox="987 1664 1134 1697">2.5 (0.2-9.4)</td> <td data-bbox="1136 1664 1307 1697">5.0 (1.5-24.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="564 1872 1259 1901">Abbreviations: AdjTSA, adjusted total surface area; TSA, total surface area.</p> <p data-bbox="564 1910 1227 1966">^a Unless otherwise noted, data are reported as number (percentage) of participants.</p>	Characteristic	Prednisolone	Propranolol	Total, No. (%)	8 (100)	11 (100)	Sex, No. (%)			Female	6 (75.0)	8 (72.7)	Male	2 (25.0)	3 (27.3)	Color, No. (%)			White	6 (75.0)	9 (81.8)	Black	2 (25.0)	1 (9.1)	Asian	0	1 (9.1)	Ethnicity, No. (%)			Hispanic	5 (62.5)	5 (45.5)	Non-Hispanic	3 (37.5)	6 (54.5)	Enrollment age, mean (95% CI), mo	4.0 (2.8-5.2)	2.5 (1.7-3.4)	Lesion site			Periorbital	3 (37.5)	1 (9.1)	Cheek	2 (25.0)	0	Nasal tip	2 (25.0)	1 (9.1)	Ear	0	2 (18.2)	Lip	0	2 (18.2)	Beard	1 (12.5)	1 (9.1)	Frontotemporal	0	1 (9.1)	Breast	0	1 (9.1)	Forehead	0	1 (9.1)	Ulceration			None	7 (87.5)	9 (81.8)	Mild (<10%)	0	1 (9.1)	Moderate (>50%)	1 (12.5)	1 (9.1)	Morphology			Local	8 (100)	6 (54.5)	Segmental	0	3 (27.3)	Intermediate	0	2 (18.2)	Depth			Superficial	2 (25.0)	3 (27.3)	Deep	2 (25.0)	2 (18.2)	Mixed	4 (50.0)	6 (54.5)	Lesion size, median (95% CI), cm ²			By outer margins (TSA)	3.1 (0.8-10.5)	5.0 (1.9-25.6)	Adjusted for normal skin (AdjTSA)	2.5 (0.2-9.4)	5.0 (1.5-24.3)
	Characteristic	Prednisolone	Propranolol																																																																																																																
	Total, No. (%)	8 (100)	11 (100)																																																																																																																
	Sex, No. (%)																																																																																																																		
	Female	6 (75.0)	8 (72.7)																																																																																																																
	Male	2 (25.0)	3 (27.3)																																																																																																																
	Color, No. (%)																																																																																																																		
	White	6 (75.0)	9 (81.8)																																																																																																																
	Black	2 (25.0)	1 (9.1)																																																																																																																
	Asian	0	1 (9.1)																																																																																																																
	Ethnicity, No. (%)																																																																																																																		
	Hispanic	5 (62.5)	5 (45.5)																																																																																																																
	Non-Hispanic	3 (37.5)	6 (54.5)																																																																																																																
	Enrollment age, mean (95% CI), mo	4.0 (2.8-5.2)	2.5 (1.7-3.4)																																																																																																																
	Lesion site																																																																																																																		
	Periorbital	3 (37.5)	1 (9.1)																																																																																																																
	Cheek	2 (25.0)	0																																																																																																																
	Nasal tip	2 (25.0)	1 (9.1)																																																																																																																
	Ear	0	2 (18.2)																																																																																																																
	Lip	0	2 (18.2)																																																																																																																
	Beard	1 (12.5)	1 (9.1)																																																																																																																
	Frontotemporal	0	1 (9.1)																																																																																																																
	Breast	0	1 (9.1)																																																																																																																
	Forehead	0	1 (9.1)																																																																																																																
	Ulceration																																																																																																																		
	None	7 (87.5)	9 (81.8)																																																																																																																
	Mild (<10%)	0	1 (9.1)																																																																																																																
	Moderate (>50%)	1 (12.5)	1 (9.1)																																																																																																																
Morphology																																																																																																																			
Local	8 (100)	6 (54.5)																																																																																																																	
Segmental	0	3 (27.3)																																																																																																																	
Intermediate	0	2 (18.2)																																																																																																																	
Depth																																																																																																																			
Superficial	2 (25.0)	3 (27.3)																																																																																																																	
Deep	2 (25.0)	2 (18.2)																																																																																																																	
Mixed	4 (50.0)	6 (54.5)																																																																																																																	
Lesion size, median (95% CI), cm ²																																																																																																																			
By outer margins (TSA)	3.1 (0.8-10.5)	5.0 (1.9-25.6)																																																																																																																	
Adjusted for normal skin (AdjTSA)	2.5 (0.2-9.4)	5.0 (1.5-24.3)																																																																																																																	

Badanie	Bauman 2014																				
Charakterystyka procedur / schemat leczenia																					
Interwencja	Propranolol w podaniu doustnym do momentu uzyskania toksycznych zdarzeń niepożądanych lub odpowiedzi klinicznej na leczenie. Dawkowanie: - dawka podzielona: 2,0 mg/kg/dzień, (trzy razy dziennie po 0,68 mg/kg w postaci roztworu 20mg/5ml) Prowadzono obserwację kardiologiczną pacjentów podczas otrzymywania pierwszych trzech dawek.																				
Komparator	Prednizolon (dawka podzielona: 2,0 mg/kg/dzień, dwa razy dziennie po 1 mg/kg w postaci roztworu 15mg/5ml)																				
Wyniki	<p>Table 2. Changes in IH Size^a From Baseline to 4 Months</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IH Parameter Change</th> <th>Prednisolone</th> <th>Propranolol</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TSA, mean (95% CI)^b</td> <td>0.41 (0.10-0.72) (n = 4)</td> <td>0.64 (0.44-0.83) (n = 8)</td> <td>.12</td> </tr> <tr> <td>TSA, mean (95% CI)^c</td> <td>0.63 (0.14-1.11) (n = 6)</td> <td>0.57 (0.34-0.80) (n = 9)</td> <td>.77</td> </tr> <tr> <td>AdjTSA, median (25th-75th percentile)^b</td> <td>1.32 (0.28-2.35) (n = 2)</td> <td>0.55 (0.22-0.76) (n = 7)</td> <td>.56</td> </tr> <tr> <td>AdjTSA, median (25th-75th percentile)^c</td> <td>0.99 (0.28-1.93) (n = 4)</td> <td>0.55 (0.22-0.76) (n = 7)</td> <td>.45</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: AdjTSA, adjusted total surface area; IH, infantile hemangioma; TSA, total surface area.</p> <p>^a All size change is reported in square millimeters.</p> <p>^b Data from 4 months only.</p> <p>^c Data from 4 months with 5-month data allowed as a surrogate if the 4-month mark was missed.</p>	IH Parameter Change	Prednisolone	Propranolol	P Value	TSA, mean (95% CI) ^b	0.41 (0.10-0.72) (n = 4)	0.64 (0.44-0.83) (n = 8)	.12	TSA, mean (95% CI) ^c	0.63 (0.14-1.11) (n = 6)	0.57 (0.34-0.80) (n = 9)	.77	AdjTSA, median (25th-75th percentile) ^b	1.32 (0.28-2.35) (n = 2)	0.55 (0.22-0.76) (n = 7)	.56	AdjTSA, median (25th-75th percentile) ^c	0.99 (0.28-1.93) (n = 4)	0.55 (0.22-0.76) (n = 7)	.45
	IH Parameter Change	Prednisolone	Propranolol	P Value																	
TSA, mean (95% CI) ^b	0.41 (0.10-0.72) (n = 4)	0.64 (0.44-0.83) (n = 8)	.12																		
TSA, mean (95% CI) ^c	0.63 (0.14-1.11) (n = 6)	0.57 (0.34-0.80) (n = 9)	.77																		
AdjTSA, median (25th-75th percentile) ^b	1.32 (0.28-2.35) (n = 2)	0.55 (0.22-0.76) (n = 7)	.56																		
AdjTSA, median (25th-75th percentile) ^c	0.99 (0.28-1.93) (n = 4)	0.55 (0.22-0.76) (n = 7)	.45																		

Badanie	Abarzua 2014
Cel badania	Ocena efektywności atenololu w porównaniu do propranololu
Typ badania	Kliniczne, randomizowane, noninferiority
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	- niemowlęta i dzieci w wieku od 1 miesiąca do 15 miesięcy z naczyniakiem wczesnodziecięcym wymagającym podjęcia leczenia
Kryteria wykluczenia	- alergia lub nadwrażliwość na beta-blokery, - blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, - niewydolność serca, - ciężka bradykardia, - astma lub obturacja oskrzeli - wcześniejsze leczenie kortykosteroidami lub innymi beta-blokerami.
Metodyka badania	
Miejsce badania	Chile
Czas trwania badania	Czerwiec 2012 – styczeń 2013
Źródła finansowania, konflikt interesów	Brak źródeł finansowania. Nie zadeklarowano konfliktów interesu.
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	23 (13 pacjentów atenolol vs. 10 pacjentów propranolol)
Średnia wieku (lata)	Średnia: 5,2 (±3,5) miesiący, zakres: 2-14 miesięcy
Kobiety / mężczyźni	15/8
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	Atenolol Czas trwania terapii: 6 miesięcy

Badanie	Abarzua 2014
Komparator	Propranolol Czas trwania terapii: 6 miesięcy
Wyniki	Stwierdzono naczyniaki w rejonach: głowy i szyi u 57,1% pacjentów, 14,2% na kończynach, a także na genitaliach (1 przypadek) Kompletna odpowiedź na leczenie: u 53,8% (7/13) pacjentów po zastosowaniu atenololu i u 60% (6/10) pacjentów po zastosowaniu propranololu. Nie obserwowano istotnych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia. U 6 pacjentów obserwowano ponowny wzrost naczyniaka po zaprzestaniu terapii: 4 pacjentów w grupie leczonej propranololem i 2 pacjentów w grupie leczonej atenololem. Atenolol wydaje się być tak samo skuteczny jak propranolol. Nie odnaleziono istotnych różnic pomiędzy wynikami skuteczności oraz bezpieczeństwa.

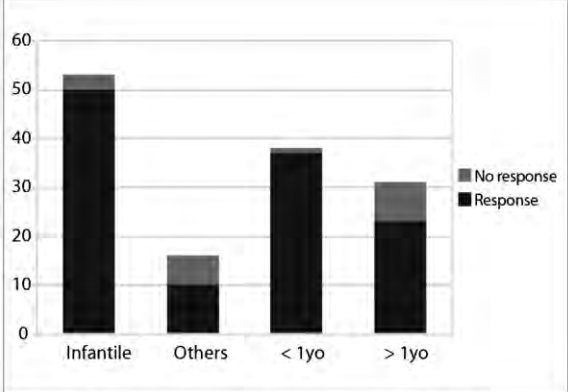
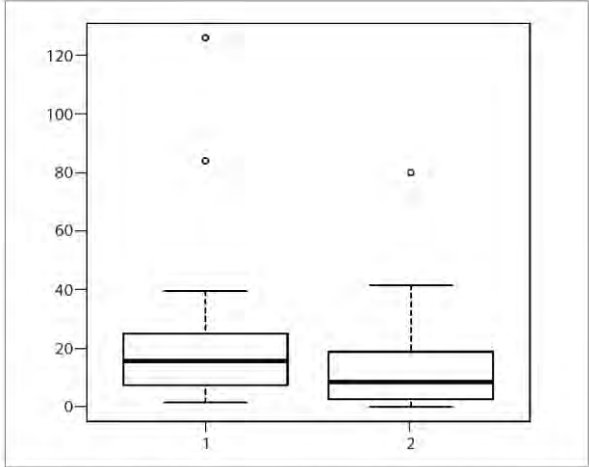
Badania obserwacyjne

Badanie	Yang 2015
Cel badania	Ocena charakterystyki klinicznej, skuteczności oraz bezpieczeństwa różnych metod leczenia anomalii naczyniowych, w tym naczyniaków u dzieci
Typ badania	Obserwacyjne, retrospektywne
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	- Ze względu na retrospektywny charakter badania, zgoda pacjenta na umieszczenie w tym badaniu nie była wymagana. - Dzieci z anomaliami naczyniowymi, które przybyły do szpitala dziecięcego w Pekinie od stycznia 2001 do grudnia 2014 roku i które zostały sklasyfikowane zgodnie z nową klasyfikacją ISSVA 2014. - Ze względu na charakter placówki (klinika dermatologiczna) nie włączono do badania dzieci zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz z objawami takimi jak mięsaki Kaposiego.
Metodyka badania	
Miejsce badania	Pekin, Chiny
Czas trwania terapii	6-10 miesięcy w zależności od stosowanej terapii, w tym propranolol 6 miesięcy
Źródła finansowania, konflikt interesów	Nie sprecyzowano
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	6459
Średnia wieku (lata)	Nie podano
Kobiety / mężczyźni	4057 / 2402, w tym naczyniaki wczesnoniemowlęce: 1827 / 925
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	Naczyniaki wczesnoniemowlęce. <u>Propranolol</u> . Dawka: 1–2 mg/kg/dzień, którą zmniejszano lub zwiększano w zależności od masy ciała dziecka oraz efektów leczenia. Niemowlęta urodzone w terminie otrzymywały propranolol po ukończeniu 1 miesiąca życia. Wcześniaki lub dzieci o niskiej masie urodzeniowej otrzymywały propranolol później, po uzyskaniu minimalnej masy ciała 2500 g. <u>Propranolol + laser</u> .
Komparator	Naczyniaki wczesnoniemowlęce. <u>Glikokortykosterydy</u> . Dawka: 1–3 mg/kg/dzień (prednizon). <u>Laser pulsacyjny barwnikowy</u> . Długość fali: 595 nm, szerokość impulsu: 0,45–40 milisekund, gęstość strumienia cząstek: 7–40 J/cm ² , wielkość pola: 7 mm, częstotliwość: 1,5 Hz. Najczęściej stosowane parametry w terapii: szerokość impulsu: 3–1=20 milisekund, gęstość strumienia cząstek: 9–13 J/cm ² . Rozpoczęcie terapii po ukończeniu 1 miesiąca, niezależnie od terminu porodu. <u>Glikokortykosterydy + laser</u> .
Wyniki	Do najczęstszych anomalii skórnych należały: naczyniaki wczesnoniemowlęce (42,6%, 2752/6459), naczyniaki wrodzone (14,1%, 1933/6459), w tym naczyniaki pajęczce (14,0%, 907/6459), oraz malformacje kapilarne (12,3%, 796/6459).

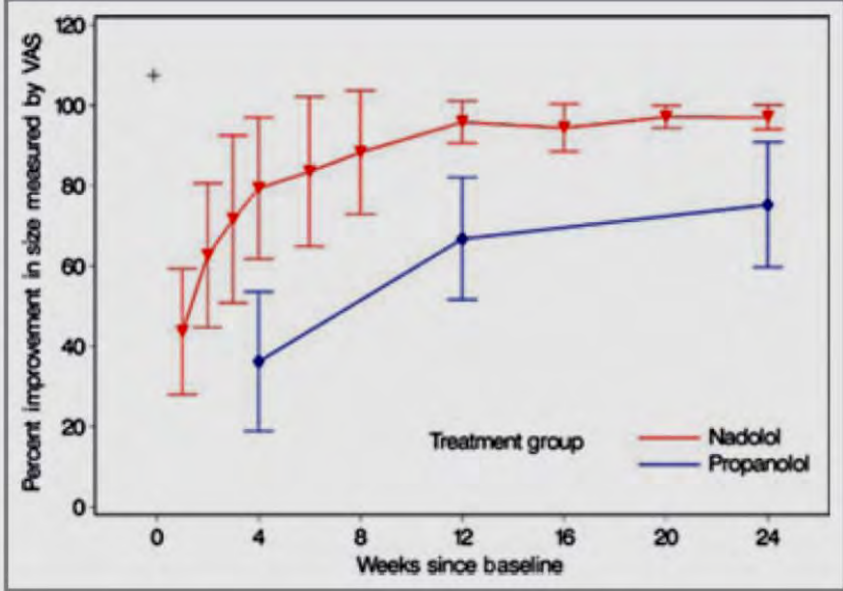
Badanie	Yang 2015				
	TABLE 1. General Information About All of the Vascular Anomalies Children				
			Gender		
	Cases (n)		Male (n)	Female (n)	Ratio
Vascular tumors	3904		1365	2539	1:1.86
Benign	3881		1353	2528	1:1.87
Infantile hemangioma	2752		925	1827	1:1.82
Congenital hemangioma	910		323	587	1:1.51
Rapidly involuting (RICH)			863	289	1:1.99
Noninvoluting (NICH)			41	29	1:0.41
Partially involuting (PICH)			6	5	1:0.20
Kasabach–Merritt syndrome	68		37	31	1:0.84
Pyogenic granuloma	147		66	81	1:1.23
Others	4		2	2	–
Locally aggressive or borderline*	23		12	11	1:0.92
Kaposiform hemangioendothelioma	21		10	11	1:1.1
Dabska tumor	2		2	–	–
Malignant	0		–	–	–
Vascular malformations	2544		1028	1516	1:1.47
Simple	2213		856	1357	1:1.58
Capillary malformations (CM)	1933		706	1227	1:1.74
cutaneous capillary malformation			796	340	1:1.34
Telangiectasia			1071	362	1:1.96
Spider angioma (nevus araneus)			907	269	1:2.37
Generalized essential telangiectasia			15	4	1:2.75
Hereditary hemorrhagic telangiectasia			2	2	–
Others			147	87	1:0.69
Cutis marmorata telangiectasia congenital			9	4	1:1.25
Others			57	22	1:1.59
Lymphatic malformations (LM)	33		21	12	1:0.57
Venous malformations (VM)	226		121	105	1:0.87
Arteriovenous malformations (AVM)	15		6	9	1:1.50
Arteriovenous fistulas (AVF)	6		2	4	1:2.00
Combined	205		88	117	1:1.33
Capillary–venous malformation	114		48	66	1:1.38
Capillary–lymphatic malformation	27		12	15	1:1.25
Lymphatic–venous malformation	43		17	26	1:1.53
Other	21		11	10	1:0.91
Associated with other anomalies	126		84	42	1:0.50
Klippel–Trenaunay syndrome	82		64	18	1:0.28
Sturge–Weber syndrome	31		14	17	1:1.21
Other	13		6	7	1:1.17
Provisionally unclassified	11		9	2	1:0.22
Verrucous hemangioma	2		2	–	–
Angiokeratoma	8		6	2	1:0.33
Kaposiform lymphangiomatosis	1		1	–	–
Total	6459		2402	4057	1:1.69
* Children infected with HIV and manifested as Kaposi sarcomas were not included.					
Lokalizację, rozmiar zmian oraz wiek dzieci przedstawia poniższa tabela.					
Naczyniaki:		wczesnoniemowlęce	wrodzone	Syndrom Kasabach-Merritt'a	
Liczba pacjentów (n)		2752	910	68	
Lokalizacja (n, %)	Głowa i szyja	1588 (57,7%)	348 (38,2%)	6 (8,8%)	
	Tułów	582 (21,1%)	202 (22,2%)	16 (23,5%)	
	Kończyny	305 (11,1%)	255 (28,0%)	38 (55,9%)	
	Wiele miejsc	277 (10,1%)	105 (11,5%)	8 (11,8%)	
Rozmiar (n, %)	≤10 cm ²	1928 (70,4%)	380 (41,8%)	0 (0%)	
	10-30 cm ²	586 (21,3%)	438 (48,1%)	16 (23,5%)	
	>10 cm ²	238 (8,3%)	92 (10,1%)	52 (76,5%)	
Wiek pierwszego rozpoznania (initial encounter) (n, %)	≤1 miesiąca	390 (14,2%)	726 (79,8%)	45 (66,2%)	
	1-6 miesięcy	1388 (50,4%)	165 (18,1%)	22 (32,4%)	
	6-12 miesięcy	642 (23,3%)	19 (2,1%)	1 (1,5%)	
	>12 miesięcy	332 (12,1%)	-	-	
Charakterystykę skuteczności poszczególnych terapii oraz analizę porównawczą przedstawiono w poniższych tabelach (3 i 5).					
Zastosowanie propranolol w terapii wykazuje wyższy wskaźnik poprawy stanu pacjenta niż laser,					

Badanie	Yang 2015																																																																																																																										
	glikokortykosteroidy, glikokortykosteroidów i lasera, oraz nie wykazuje istotnych różnic w stosunku do stosowania propranololu i lasera, w odniesieniu do tempa poprawy stanu pacjenta.																																																																																																																										
	TABLE 3. Effects of Different Treatments on Infantile Hemangioma (Total: 2752)																																																																																																																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cases (n)</th> <th>Mean Duration of Treatment (Months)</th> <th>Efficient Cases (n)</th> <th>Ineffective Cases (n)</th> <th>Improvement Rate (%)[*]</th> <th colspan="2">Adverse Reactions (n, %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Glucocorticoids (including intralesional injection and systemic use)</td> <td>574</td> <td>10</td> <td>309</td> <td>265</td> <td>53.8</td> <td>325</td> <td>56.6%</td> </tr> <tr> <td>Laser</td> <td>942</td> <td>6</td> <td>609</td> <td>333</td> <td>64.6</td> <td>28</td> <td>3.0%</td> </tr> <tr> <td>Glucocorticoids + laser</td> <td>311</td> <td>6</td> <td>172</td> <td>139</td> <td>55.3</td> <td>157</td> <td>50.5%</td> </tr> <tr> <td>Propranolol (including topical application)</td> <td>462</td> <td>8</td> <td>416</td> <td>46</td> <td>90.0</td> <td>55</td> <td>11.9%</td> </tr> <tr> <td>Propranolol + laser</td> <td>67</td> <td>6</td> <td>64</td> <td>3</td> <td>95.5</td> <td>9</td> <td>13.4%</td> </tr> <tr> <td>Other treatments</td> <td>208</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Untreated or loss of follow-up</td> <td>188</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> </tbody> </table>									Cases (n)	Mean Duration of Treatment (Months)	Efficient Cases (n)	Ineffective Cases (n)	Improvement Rate (%) [*]	Adverse Reactions (n, %)		Glucocorticoids (including intralesional injection and systemic use)	574	10	309	265	53.8	325	56.6%	Laser	942	6	609	333	64.6	28	3.0%	Glucocorticoids + laser	311	6	172	139	55.3	157	50.5%	Propranolol (including topical application)	462	8	416	46	90.0	55	11.9%	Propranolol + laser	67	6	64	3	95.5	9	13.4%	Other treatments	208	–	–	–	–	–	–	Untreated or loss of follow-up	188	–	–	–	–	–	–																																																			
	Cases (n)	Mean Duration of Treatment (Months)	Efficient Cases (n)	Ineffective Cases (n)	Improvement Rate (%) [*]	Adverse Reactions (n, %)																																																																																																																					
Glucocorticoids (including intralesional injection and systemic use)	574	10	309	265	53.8	325	56.6%																																																																																																																				
Laser	942	6	609	333	64.6	28	3.0%																																																																																																																				
Glucocorticoids + laser	311	6	172	139	55.3	157	50.5%																																																																																																																				
Propranolol (including topical application)	462	8	416	46	90.0	55	11.9%																																																																																																																				
Propranolol + laser	67	6	64	3	95.5	9	13.4%																																																																																																																				
Other treatments	208	–	–	–	–	–	–																																																																																																																				
Untreated or loss of follow-up	188	–	–	–	–	–	–																																																																																																																				
	* Improved more than 50% are considered as efficient. Improvement rate (%) = efficient cases (n)/cases of that row (n).																																																																																																																										
	TABLE 5. Comparison of Different Treatments on Infantile Hemangioma (Total: 2752)																																																																																																																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">Effective Rate</th> <th colspan="4">Adverse Reactions</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Fisher Exact Test</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Fisher Exact Test</th> </tr> <tr> <th>χ^2</th> <th>P'</th> <th>Exact Sig. (2-Sided)</th> <th>Exact Sig. (1-Sided)</th> <th>χ^2</th> <th>P'</th> <th>Exact Sig. (2-Sided)</th> <th>Exact Sig. (1-Sided)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>G vs. L</td> <td>17.47</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td>574.7</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> </tr> <tr> <td>G vs. Prol</td> <td>159.8</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td>220.4</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> </tr> <tr> <td>G vs. G + L</td> <td>0.176</td> <td>0.675</td> <td>0.724</td> <td>0.364</td> <td>3.06</td> <td>0.080</td> <td>0.090</td> <td>0.047</td> </tr> <tr> <td>G vs. Prol + L</td> <td>42.86</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td>44.81</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> </tr> <tr> <td>Prol vs. L</td> <td>101.4</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td>44.46</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> </tr> <tr> <td>Prol vs. G + L</td> <td>123.2</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td>139.0</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> </tr> <tr> <td>Prol vs. Prol + L</td> <td>2.09</td> <td>0.148</td> <td>0.180</td> <td>0.105</td> <td>0.13</td> <td>0.720</td> <td>0.690</td> <td>0.423</td> </tr> <tr> <td>L vs. G + L</td> <td>8.69</td> <td>0.003</td> <td>0.004</td> <td>0.002</td> <td>419.4</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> </tr> <tr> <td>L vs. Prol + L</td> <td>26.84</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td>19.38</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> </tr> <tr> <td>Prol + L vs. G + L</td> <td>38.01</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td>30.72</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> <td><0.005</td> </tr> </tbody> </table>									Effective Rate				Adverse Reactions						Fisher Exact Test				Fisher Exact Test		χ^2	P'	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)	χ^2	P'	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)	G vs. L	17.47	<0.005	<0.005	<0.005	574.7	<0.005	<0.005	<0.005	G vs. Prol	159.8	<0.005	<0.005	<0.005	220.4	<0.005	<0.005	<0.005	G vs. G + L	0.176	0.675	0.724	0.364	3.06	0.080	0.090	0.047	G vs. Prol + L	42.86	<0.005	<0.005	<0.005	44.81	<0.005	<0.005	<0.005	Prol vs. L	101.4	<0.005	<0.005	<0.005	44.46	<0.005	<0.005	<0.005	Prol vs. G + L	123.2	<0.005	<0.005	<0.005	139.0	<0.005	<0.005	<0.005	Prol vs. Prol + L	2.09	0.148	0.180	0.105	0.13	0.720	0.690	0.423	L vs. G + L	8.69	0.003	0.004	0.002	419.4	<0.005	<0.005	<0.005	L vs. Prol + L	26.84	<0.005	<0.005	<0.005	19.38	<0.005	<0.005	<0.005	Prol + L vs. G + L	38.01	<0.005	<0.005	<0.005	30.72	<0.005	<0.005	<0.005
	Effective Rate				Adverse Reactions																																																																																																																						
			Fisher Exact Test				Fisher Exact Test																																																																																																																				
	χ^2	P'	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)	χ^2	P'	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)																																																																																																																			
G vs. L	17.47	<0.005	<0.005	<0.005	574.7	<0.005	<0.005	<0.005																																																																																																																			
G vs. Prol	159.8	<0.005	<0.005	<0.005	220.4	<0.005	<0.005	<0.005																																																																																																																			
G vs. G + L	0.176	0.675	0.724	0.364	3.06	0.080	0.090	0.047																																																																																																																			
G vs. Prol + L	42.86	<0.005	<0.005	<0.005	44.81	<0.005	<0.005	<0.005																																																																																																																			
Prol vs. L	101.4	<0.005	<0.005	<0.005	44.46	<0.005	<0.005	<0.005																																																																																																																			
Prol vs. G + L	123.2	<0.005	<0.005	<0.005	139.0	<0.005	<0.005	<0.005																																																																																																																			
Prol vs. Prol + L	2.09	0.148	0.180	0.105	0.13	0.720	0.690	0.423																																																																																																																			
L vs. G + L	8.69	0.003	0.004	0.002	419.4	<0.005	<0.005	<0.005																																																																																																																			
L vs. Prol + L	26.84	<0.005	<0.005	<0.005	19.38	<0.005	<0.005	<0.005																																																																																																																			
Prol + L vs. G + L	38.01	<0.005	<0.005	<0.005	30.72	<0.005	<0.005	<0.005																																																																																																																			
	G = glucocorticoids (including intralesional injection and systemic use), G + L = glucocorticoids + laser, L = laser, P + L = propranolol + laser, Prol = propranolol (including topical application).																																																																																																																										

Badanie	Albuquerque 2014
Cel badania	Ocena stosowania propranololu dzieci i młodzieży z naczyniakami
Typ badania	Otwarte, obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	Pacjenci w wieku 0–19 lat ze zdiagnozowanym naczyniakiem, z lub bez wcześniejszej terapii.
Kryteria wykluczenia	Pacjenci z astmą oskrzelową
Metodyka badania	
Miejsce badania	Fortaleza, Brazylia
Czas trwania badania	Styczeń 2009 – grudzień 2010 (nadal prowadzony jest rejestr)
Źródła finansowania, konflikt interesów	Projekt nie otrzymał finansowania. Brak konfliktów interesów.
Charakterystyka populacji	
Liczba osób	69
Wiek (lata)	0–19 lat, struktura: 38 pacjentów w wieku ≤1 r.ż, 31 pacjentów w wieku >1 r.ż
Wiek rozpoczęcia podawania propranololu (mies.)	- po raz pierwszy - średnia: 31 miesięcy (zakres: 1 miesiąca – 19 lat); mediana: 8 miesięcy - dla pacjentów z resztkowymi zmianami chorobowymi lub gdy wykazano oporność na wcześniejsze leczenie - zakres: od dwóch miesięcy do 16 lat.
Kobiety / mężczyźni	46/23

Badanie	Albuquerque 2014																				
Charakterystyka procedur / schemat leczenia																					
Interwencja	Propranolol. Schemat dawkowania: - 0,5–4,0 mg/kg/dzień - 0,5 mg/kg/dzień – dawka początkowa dla wszystkich pacjentów przez pierwszy tydzień terapii. - Systematyczne podnoszenie wielkości dawki co tydzień do osiągnięcia poziomu 2,0 mg/kg/dzień. - 4,0 mg/kg/dzień – dawka uzyskiwana przez systematyczne zwiększanie u chorych, u których nie obserwowano początkowej odpowiedzi na leczenie w ciągu 2–3 miesięcy. - dawki podzielone, co 8–12 godzin.																				
Komparator	brak																				
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> - 58 pacjentów nie było leczonych wcześniej - 11 pacjentów z resztkowymi zmianami chorobowymi lub gdy wykazano oporność na wcześniejsze leczenie - odpowiedź na leczenie (częściowa lub całkowita) – u 60 pacjentów (87%) (wykres poniżej).  <p>Figure 1. Treatment response in patients with infantile hemangiomas, other types of vascular lesions, patients less than one year of age or over one year of age (number of patients).</p> <table border="1" data-bbox="416 667 986 1057"> <caption>Data for Figure 1: Treatment response by patient group</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Response</th> <th>No response</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infantile</td> <td>50</td> <td>2</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Others</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>< 1yo</td> <td>37</td> <td>1</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>> 1yo</td> <td>23</td> <td>8</td> <td>31</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Response	No response	Total	Infantile	50	2	52	Others	10	6	16	< 1yo	37	1	38	> 1yo	23	8	31
	Group	Response	No response	Total																	
Infantile	50	2	52																		
Others	10	6	16																		
< 1yo	37	1	38																		
> 1yo	23	8	31																		
<ul style="list-style-type: none"> - Zmiany chorobowe klasyfikowano jako: naczyńki niemowlęce (53), naczyńki jamiste (3), naczyńka objawowe (4), oraz naczyńki wrodzone i inne (9). - Odpowiedź na leczenie odnotowano w 50 z 53 przypadków naczynek niemowlęcych (94%) i w 10 z 16 przypadków innych typów naczyńka (63%) (p = 0,3; test chi-kwadrat). - Odpowiedź na leczenie obserwowano u 37 z 38 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem jednego roku (97%), oraz u 23 z 31 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie po ukończeniu 1 r.ż. (74%) (p = 0,4; test chi-kwadrat). - Wielkość zmian chorobowych (wielkość powierzchni) przy zastosowanym leczeniu przy pierwszym i ostatnim pomiarze przedstawiono na poniższym wykresie.  <p>Figure 3. Boxplot of lesion sizes (surface area estimates) at first measurement (1) and last measurement (2). The graph shows the median (band), 25th and 75th quantiles (bottom and top of box), sample minimum and maximum (whiskers) and outliers (dots).</p>																					

Badanie	Pope 2013																																																																																																										
Cel badania	Porównanie skuteczności nadololu w porównaniu do propranololu																																																																																																										
Typ badania	Kohortowe, zaślepienie, retrospektywne (dla propranololu), prospektywne (dla nadololu)																																																																																																										
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania																																																																																																											
Kryteria włączenia	Niemowięta w wieku od 1 miesiąca do 1 roku, z naczyniakiem wczesnoniemowęcym zlokalizowanym na głowie lub szyi,																																																																																																										
Metodyka badania																																																																																																											
Miejsce badania	Toronto, Kanada																																																																																																										
Czas trwania badania	Nadolol (2009-2011, NCT01010308)																																																																																																										
Źródła finansowania, konflikt interesów	Badanie finansowane przez Physician Services Incorporated, Ontario, Canada and a Pediatric Consultants Grant, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada																																																																																																										
Charakterystyka populacji																																																																																																											
Podstawowe informacje	<p>Table 1 Baseline characteristics</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Characteristic(s)</th> <th colspan="2">Treatment group</th> <th rowspan="2">P-value</th> </tr> <tr> <th>Nadolol (n = 10)</th> <th>Propranolol (n = 9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sex, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>3 (30)</td> <td>6 (66.7)</td> <td>0.18^a</td> </tr> <tr> <td>Age (months)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td>4.1 (2.23)</td> <td>4.8 (1.92)</td> <td>0.34^b</td> </tr> <tr> <td>Age of onset of haemangioma (weeks)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean (SD)</td> <td>2.7 (3.92)</td> <td>2.5 (2.39)</td> <td>0.72^b</td> </tr> <tr> <td>Location of IH, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Periocular</td> <td>5 (50)</td> <td>3 (33.3)</td> <td>0.58^a</td> </tr> <tr> <td> Cheek</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (11.1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Nose</td> <td>2 (20)</td> <td>4 (44.4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Perioral</td> <td>2 (20)</td> <td>1 (11.1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Neck</td> <td>1 (10)</td> <td>0 (0.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Type of IH, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Deep</td> <td>4 (40)</td> <td>0 (0)</td> <td>0.09^a</td> </tr> <tr> <td> Superficial and deep</td> <td>6 (60)</td> <td>9 (100)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Functional limitations, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Present</td> <td>6 (60)</td> <td>2 (22.2)</td> <td>0.17^a</td> </tr> <tr> <td>Potential functional/cosmetic limitations, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Eye</td> <td>5 (50)</td> <td>3 (33.3)</td> <td>0.5^a</td> </tr> <tr> <td> Cosmetic</td> <td>4 (40)</td> <td>6 (66.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Feeding difficulties</td> <td>1 (10)</td> <td>0 (0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ulceration, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>2 (20)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0.47^a</td> </tr> <tr> <td>Prematurity, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>3 (30)</td> <td>3 (33.3)</td> <td>1^a</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aFisher's exact test, ^bWilcoxon nonparametric test. IH, infantile haemangioma.</p>	Characteristic(s)	Treatment group		P-value	Nadolol (n = 10)	Propranolol (n = 9)	Sex, n (%)				Female	3 (30)	6 (66.7)	0.18 ^a	Age (months)				Mean (SD)	4.1 (2.23)	4.8 (1.92)	0.34 ^b	Age of onset of haemangioma (weeks)				Mean (SD)	2.7 (3.92)	2.5 (2.39)	0.72 ^b	Location of IH, n (%)				Periocular	5 (50)	3 (33.3)	0.58 ^a	Cheek	0 (0.0)	1 (11.1)		Nose	2 (20)	4 (44.4)		Perioral	2 (20)	1 (11.1)		Neck	1 (10)	0 (0.0)		Type of IH, n (%)				Deep	4 (40)	0 (0)	0.09 ^a	Superficial and deep	6 (60)	9 (100)		Functional limitations, n (%)				Present	6 (60)	2 (22.2)	0.17 ^a	Potential functional/cosmetic limitations, n (%)				Eye	5 (50)	3 (33.3)	0.5 ^a	Cosmetic	4 (40)	6 (66.7)		Feeding difficulties	1 (10)	0 (0)		Ulceration, n (%)				Yes	2 (20)	0 (0.0)	0.47 ^a	Prematurity, n (%)				Yes	3 (30)	3 (33.3)	1 ^a
	Characteristic(s)		Treatment group			P-value																																																																																																					
Nadolol (n = 10)		Propranolol (n = 9)																																																																																																									
Sex, n (%)																																																																																																											
Female	3 (30)	6 (66.7)	0.18 ^a																																																																																																								
Age (months)																																																																																																											
Mean (SD)	4.1 (2.23)	4.8 (1.92)	0.34 ^b																																																																																																								
Age of onset of haemangioma (weeks)																																																																																																											
Mean (SD)	2.7 (3.92)	2.5 (2.39)	0.72 ^b																																																																																																								
Location of IH, n (%)																																																																																																											
Periocular	5 (50)	3 (33.3)	0.58 ^a																																																																																																								
Cheek	0 (0.0)	1 (11.1)																																																																																																									
Nose	2 (20)	4 (44.4)																																																																																																									
Perioral	2 (20)	1 (11.1)																																																																																																									
Neck	1 (10)	0 (0.0)																																																																																																									
Type of IH, n (%)																																																																																																											
Deep	4 (40)	0 (0)	0.09 ^a																																																																																																								
Superficial and deep	6 (60)	9 (100)																																																																																																									
Functional limitations, n (%)																																																																																																											
Present	6 (60)	2 (22.2)	0.17 ^a																																																																																																								
Potential functional/cosmetic limitations, n (%)																																																																																																											
Eye	5 (50)	3 (33.3)	0.5 ^a																																																																																																								
Cosmetic	4 (40)	6 (66.7)																																																																																																									
Feeding difficulties	1 (10)	0 (0)																																																																																																									
Ulceration, n (%)																																																																																																											
Yes	2 (20)	0 (0.0)	0.47 ^a																																																																																																								
Prematurity, n (%)																																																																																																											
Yes	3 (30)	3 (33.3)	1 ^a																																																																																																								
Charakterystyka procedur / schemat leczenia																																																																																																											
Interwencja	Nadolol																																																																																																										

Badanie	Pope 2013
	Średnia dawka: 2,19 (\pm 1,1) mg/kg/dzień Czas trwania terapii: 24 tygodnie (6 mies.)
Komparator	Propranolol Średnia dawka: 1,89 (\pm 0,29) mg/kg/dzień Czas trwania terapii: 24 tygodnie (6 mies.)
Wyniki	 <p data-bbox="416 1048 1283 1249">Fig 1. Therapeutic response (percentage reduction in the infantile haemangioma) over time in the two groups. P-value < 0.008, analysis of variance, the model included treatments and weeks as fixed effects; subjects and investigators as random effects. VAS, visual analogue scale.</p> <p data-bbox="411 1290 1453 1420">Pacjenci z rozrastającym się naczyńniakiem wczesnodziecięcym, którzy przyjmowali nadolol przez 6 miesięcy uzyskali pełny zanik guza, co było znacząco różnym wynikiem w porównaniu do chorych otrzymujących propranolol. Różnica w odpowiedzi jest prawdopodobnie związana z wielkością dawki, jednak średnie dawki były podobne w obu grupach i zastosowano ten sam przelicznik dawek.</p>

4.2.2.2. Naczyniaki płaskie i jamiste

Nie odnaleziono oddzielnych publikacji oceniających zastosowanie propranololu w leczeniu pacjentów pediatrycznych lub dorosłych z rozpoznaniem naczyniaka płaskiego lub jamistego.

4.2.3. Salbutamol w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 r.ż.

Odnaleziono 1 publikację w języku francuskim (Schmitt 2014) niedostępną do analizy.

4.3. Bezpieczeństwo

Propranololum

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny, a także badania RCT oraz obserwacyjne, oceniające bezpieczeństwo stosowania propranololu. Odnalezione badania dotyczące wnioskownych technologii wskazują na dobrą tolerancję leczenia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Podkreślają jednak konieczność monitorowania terapii. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu propranololu należały: zaburzenia snu, skurcz oskrzeli i objawy oddechowe, przemijająca duszność, niedociśnienie tętnicze, zimne kończyny, bradykardia, biegunka, hipoglikemia, sinica.

Przegląd systematyczny

Xu 2014

Zdarzenia niepożądane (Tab. 3 i 4). W 21 badaniach przedstawiano wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych, w tym w 12 badaniach oceniających stosowanie propranololu, a w 9 badaniach – kortykosterydów. Odsetki występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach badań przedstawiono w tabeli 3.

	Propranolol	Corticosteroids	P-value
Response rate	94% (141/150)	82.3% (140/170)	0.001
Rebound growth rate	13.9% (12/86)	12.0% (9/75)	0.71
Amblyopia rate	16.7% (11/66)	31.1% (41/132)	0.04
Side effects rate	24.0% (36/150)	9.6% (10/104)	0.006

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów otrzymujących propranolol należały: zaburzenia snu (31,3%), skurcz oskrzeli i objawy oddechowe (18,8%), łagodne niedociśnienie tętnicze i zimne kończyny (18,8%), objawy ze strony przewodu pokarmowego (12,4%), gorączka (6,2%), wysypka na skórze (3,1%) oraz łagodna bradykardia (3,1%).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów otrzymujących kortykosterydy należały: miejscowe uszkodzenia wygląd zmiany chorobowej po wstrzyknięciu (60,0%), w tym niewielkie siniaki, martwica powierzchowna, zanik tkanki tłuszczowej, złogi podskórne i owrzodzenia. Do innych zdarzeń niepożądanych należą: zmniejszony wzrost liniowy (30%) oraz miejscowe zakażenie (10%).

Badania kliniczne RCT

Leaute-Labreze 2015

W trakcie leczenia, obserwowano 33 poważne zdarzenia niepożądane u 26 pacjentów, bez istotnych różnic ogólnie lub w zależności od poszczególnych zdarzeń pomiędzy grupą otrzymującą placebo i grupą otrzymującą wybrany schemat leczenia propranololem. Nie podano oszacowania statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami.

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych była większa wśród pacjentów otrzymujących propranolol (90% z 1 mg na kilogram dziennie przez 6 miesięcy do 96% z 3 mg na kilogram dziennie przez 6 miesięcy) niż u pacjentów otrzymujących placebo (76%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych były te oczekiwane w populacji niemowlęcej (np. zapalenie nosogardzieli, gorączka i ząbkowanie) lub znane działania niepożądane dla propranololu (np. biegunka, zaburzenia snu, zdarzenia potencjalnie związane z nadreaktywnością oskrzeli, zimne dłonie i stopy). Większość zdarzeń sklasyfikowano jako łagodne lub o umiarkowanym nasileniu, z początkiem występującym w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Niemowlęta otrzymujące 3 mg dawki propranololu (vs. 1 mg dawki) wykazywały większą częstość występowania biegunki (22% vs. 14%) i zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z nadreaktywnością oskrzeli (9% vs. 6%). We wszystkich grupach otrzymujących propranolol, w ciągu 4 godzin po podaniu pierwszej dawki oraz po kolejnych modyfikacjach dawki, stwierdzano zmniejszenie średnich wartości tętna i ciśnienia skurczowego (o ok. 7 uderzeń na minutę i ok. 3 mm Hg w grupach) oraz wzrost odstępu PR, bez znaczące różnice między dawkami. W 2 pacjentów przypisanych do stosowania propranololu stwierdzono występowanie bradykardii w fazie dostosowywania dawki (1 pacjent miał poważne zdarzenie niepożądane odnośnie zapalenia jelit, a drugi nie miał żadnych widocznych objawów). Wystąpiło 1 poważne zdarzenie niepożądane, drugiego stopnia, tj. blok przedsionkowo-komorowy (później udokumentowano istnienie wcześniej występujących predyspozycji), który wystąpił po podaniu dawki w dniu 0 (leczenie przerwano). Niedociśnienie tętnicze (bez widocznych objawów towarzyszących) wystąpiło u 7 pacjentów (z których 6 otrzymywało propranolol, a 4 znajdowało się w fazie dostosowywania dawki). Łagodna hipoglikemia bez widocznych objawów wystąpiła u 2 pacjentów otrzymujących propranolol (obydwaj w fazie dostosowywania dawki). Żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z niedociśnieniem lub hipoglikemią nie doprowadziły do przerwania leczenia. Podczas wizyt

kontrolnych nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy grupami otrzymującymi propranolol a grupą otrzymującą placebo we wzroście, rozwoju neurologicznym lub parametrach układu sercowo-naczyniowego.

Yang 2015

W leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych, terapia laser wykazała znacząco najniższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych (3%).

Przy porównaniu terapii prowadzonej propranololem (11,9%) i propranololem+laser (13,4%) nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic ($p=0,72$) w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, natomiast każda z nich wykazała istotnie niższe wartości ($p<0,005$) w tym zakresie w porównaniu do glikokortykosterydów (56,5%) i glikokortykosterydów+laser (50,5%).

Zastosowanie propranolol w terapii wykazuje wyższy wskaźnik poprawy stanu pacjenta niż laser, glikokortykosteroidy, glikokortykosteroidów i lasera, oraz nie wykazuje istotnych różnic w stosunku do stosowania propranololu i lasera, w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących propranolol należały: spadek ciśnienia rozkurczowego krwi, zaburzenia snu, łagodna biegunka, hipoglikemia, zimne kończyny, nadreaktywność oskrzeli, podwyższone poziom aminotransferaz/aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub izoenzymu kinazy kreatynowej. Nie podano liczebności pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane.

Song 2015

Badanie prospektywne, randomizowane z grupą kontrolną, dwuośrodkowe, na 62 pacjentach dotyczyło oceny wpływu podzielonej dawki propranololu na częstość rytmu serca u pacjentów z naczynekami wczesnodziecięcymi. Średni wiek dzieci w grupie otrzymującej propranolol wynosił 6,4 ($\pm 4,7$) mies., średnia masa ciała: 7,62 ($\pm 1,58$) kg, natomiast w grupie kontrolnej średni wiek wynosił 6,6 ($\pm 4,8$) mies., a średnia masa ciała: 7,50 ($\pm 1,49$) kg. Proporcja kobiet do mężczyzn w obu grupach wynosiła 23/8.

Pacjenci otrzymywali propranolol przez 16 tygodni w następującym schemacie dawkowania:

- 0,67 mg/kg/dzień – pojedyncza dawka – w dniu 1. i 2.
- 1,34 mg/kg/dzień – dwie dawki podzielone – w dniu 3. i 4.
- 2,0 mg/kg/dzień – trzy dawki podzielone – od 5. dnia stosowania do końca terapii.
- dawkę tę utrzymywano, jeżeli pacjent nie zgłaszał zdarzeń niepożądanych oraz gdy występowała relatywnie stabilny rytm serca. Rytm serca badano podczas wizyty lekarskiej przez stetoskop.
- zmniejszenie dawki lub czasowe przerwania podawania następowało, jeżeli dziecko miało przeziębienie lub obserwowano zdarzenia niepożądane lub ich nasilenie, takie jak: biegunka, wymioty, duszność lub zaburzenia snu.

W cotygodniowych badaniach tętna na wizytach kontrolnych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p=0,73$) pomiędzy grupą otrzymującą propranolol a grupą kontrolną. W trakcie leczenia wszystkie monitorowane tętna zawierały się w normalnym zakresie. Schemat dawkowania propranololu zawierający trzy podzielone dawki nie miał istotnie trwałego wpływu na rytmu serca u osób z IH.

W trakcie badania obserwowano zdarzenia niepożądane o łagodnym przebiegu: biegunka (5 pacjentów). Zdarzenia niepożądane takie jak: duszność, sinica czy zaburzenia snu nie wystąpiły u żadnego z 31 pacjentów podczas pełnego czasu terapii.

Bauman 2014

W badaniu określano, czy propranolol podawany doustnie jest bardziej skuteczny i lepiej tolerowany niż prednizolon w leczeniu objawowym rozrastających się naczynek wczesnoniemowlęcych (IH) oraz określenie możliwości przeprowadzenia badania RCT przez wiele instytucji, porównania skuteczności i tolerancji obu leków. Badanie prowadzono na 19 pacjentach (11 otrzymywało propranolol, a 8 – prednizolon). Frekwencja występowania zdarzeń niepożądanych była podobna pomiędzy grupą otrzymującą propranolol (44 pacjentów), a grupą otrzymującą prednizolon (32 pacjentów) ($p>0,84$), jednak ciężkie zdarzenia niepożądane (3 w skali CTCAE) pojawiały się częściej w grupie otrzymującej prednizolon (11 pacjentów vs. 1) ($p=0,01$).

Pacjenci otrzymujący propranolol wykazywali istotnie więcej symptomów płucnych niż pacjenci otrzymujący prednizolon (14 vs. 5 pacjentów) ($p<0,001$), głównie zapalenia górnych dróg oddechowych. Żaden z pacjentów otrzymujących propranolol nie wykazywał istotnego opóźnienia rozwoju (0 vs 10) ($p<0,005$).

Albuquerque 2014

W badaniu otwarte, obserwacyjne, retrospektywne, na 69 pacjentach, w którym oceniano stosowanie propranololu u dzieci i młodzieży z naczyniakami, którzy byli leczeni po raz pierwszy lub otrzymywali wcześniej leczenie. Zakres wieku wynosił 0-19 lat, z czego 38 pacjentów było w wieku ≤ 1 r.ż., a 31 – >1 r.ż. Zdarzenia niepożądane nie występowały często i przebiegały łagodnie, dlatego też leczenie nie zostało przerwane dla żadnego z dzieci. W przypadku zaobserwowania zdarzeń niepożądanych, zmniejszono dawkę leku. U 16 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane, wśród których najczęściej obserwowano: przemijającą duszność (4), zimne kończyny (2), ból zamostkowy (2) i powolny przyrost masy ciała (2). U 1 pacjenta obserwowano objawy hipoglikemii (56 mg/dl) po dłuższym okresie postu. Ze względu na brak odpowiedzi na leczenie, pacjent ten został wykluczony z badania.

Moyakine 2014

Badanie obserwacyjne retrospektywne na 103 pacjentach (w tym 5 par bliźniąt), w którym oceniano wpływ stosowania propranololu u dzieci z naczyniakiem wczesnoniemowlęcym na rozwój psychomotoryczny, oceniany wg skali Van Wiechen. Żadne z 5 dzieci z par bliźniąt leczonych propranololem nie uzyskało ≥ 3 punktów ujemnych w jednej sekcji, w porównaniu do nieleczonych dzieci z par bliźniąt, wśród których 1 dziecko uzyskało więcej niż 3 ujemne punkty. Nie stwierdzono opóźnień w rozwoju psychomotorycznym. Być może skala Van Wiechen nie jest wystarczająco czuła, aby takie zmiany wykryć.

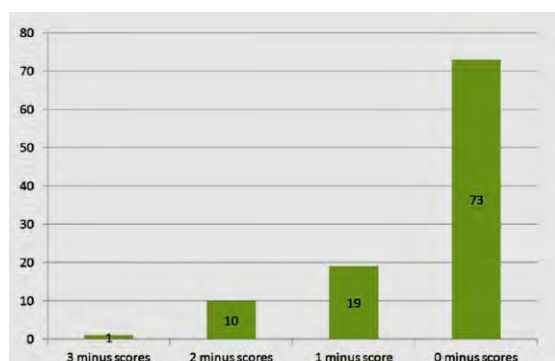


Fig 2. Number of patients with minus scores in 1 single VWS section. VWS, Van Wiechen-scheme, a Dutch screening instrument used by the Well Child Preventive Health Care Clinics (WCPHCC) to assess the psychomotor development of children between the age of 1 month and 4.5 years. A minus score of ≥ 3 in a single section is considered deviant with an increased risk of psychomotor developmental delay.

Phillips 2014

Badanie obserwacyjne na 135 pacjentach chorych na naczyniaki wczesnoniemowlęce, wśród których u 10% (14 pacjentów) zaobserwowano brak odpowiedzi na leczenie propranololem.

Bratt 2014

Badanie obserwacyjne prospektywne na nowo zdiagnozowanych 29 pacjentach z kardiomiopatią przerostową, u których badano wpływ zmiany stylu życia (ćwiczenia) i wysokich dawek beta-blokerów (propranolol i metoprolol). Ustalono trzy grupy badawcze pacjentów otrzymujących: (i) propranolol (n=10, dawka: 4,0-11,6 mg/kg/dzień), (ii) metoprolol (n=9, dawka: 2,7-5,9 mg/kg/dzień) oraz (iii) randomizowana grupa kontrolna (n=10). Niezależnie od rodzaju podawanego beta-blokeru, zmiana stylu życia powoduje wzrost kondycji pacjentów z kardiomiopatią przerostową.

Ei Ezzi 2014

Badanie retrospektywne oceniające możliwość hospitalizacji podczas rozpoczęcia terapii propranololem przez pierwsze dwa dni terapii u pacjentów z naczyniakiem wczesnodziecięcym. Badanie wykonano na 29 pacjentach, wśród których u 86,2% zaobserwowano natychmiastową odpowiedź na leczenie. U 6 pacjentów zaobserwowano przejściowe zdarzenia niepożądane: bradykardia i niedociśnienie (po pierwszej dawce) oraz później hipoglikemię. Nie obserwowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych po przyjęciu drugiej dawki. Leczenie nie zostało przerwane u żadnego pacjenta. Stwierdzono, że ścisła hospitalizacja przez 48 godzin jest kosztowna i może nie być konieczna, jeżeli przestrzega się przeciwwskazań do stosowania tego leku.

Pope 2013

Badanie obserwacyjne, w którym porównywano pacjentów otrzymujących nadolol (10 osób, prospektywnie) oraz pacjentów otrzymujących propranolol (9 osób, retrospektywnie) w terapii naczynek wczesnoniemowlęcych. Ze względu na dawki promujące nadolol (3 mg/kg/dzień – nadolol vs. 2 mg/kg/dzień – propranolol) oraz na małą liczebność, badanie to nie jest miarodajne.

McSwiney 2014

Arykuł przeglądowy opisujący bezpieczeństwo stosowania propranololu w leczeniu skórnych naczynek wczesnoniemowlęcych. Stwierdzono, że propranolol jest dobrze tolerowanym lekiem w leczeniu małych i średniej wielkości naczynek wczesnoniemowlęcych.

Salbutamololum

Nie odnaleziono nowych publikacji z badań nad bezpieczeństwem stosowania salbutamolu w stosunku do opisanych w raporcie AOTM-RK-434-12/2013.

4.3.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Propranolol WZF (propranololum), dwie dawki

Tabela 12 Działania niepożądane dla propranololu (ChPL 2013)

Rodzaj zaburzeń	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko:	małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznaną:	Hipoglikemia u noworodków, niemowląt, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów poddawanych hemodializom, pacjentów leczonych przeciwcukrzycowo, długotrwale głodzonych, pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Może wystąpić hiperglikemia.
Zaburzenia psychiczne	Często:	Zaburzenia snu, koszmary nocne
	Częstość nieznaną:	Uczucie oszołomienia
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko:	Omamy, psychozy, zmiany nastroju, zawroty głowy, parestezje
	Bardzo rzadko:	Pojedyncze przypadki przypominające miastenię lub nasilenie miastenii u pacjentów otrzymujących propranolol
Zaburzenia oka	Rzadko:	Zaburzenia widzenia, suchość oczu
Zaburzenia serca	Często:	Bradykardia
	Rzadko:	Nasilenie niewydolności serca, nasilenie bloku serca, hipotonia ortostatyczna z omdleniem
Zaburzenia naczyniowe	Często:	Ziębnięcie i sinienie kończy, choroba Raynauda
	Rzadko:	Zaostrzenie chromania przestankowego (u pacjentów predysponowanych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko:	Skurcz oskrzeli – u pacjentów z astmą oskrzelową lub u pacjentów z dolegliwościami astmatycznymi w wywiadzie; skurcz oskrzeli czasem może mieć niekorzystny przebieg.
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często:	Zaburzenia czynności układu pokarmowego – biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko:	Łysienie, plamica, łuszczycopodobne reakcje skórne, nasilenie objawów łuszczycy, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często:	Uczucie zmęczenia (przemijające)
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko:	Obserwowano zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) – aczkolwiek nie wyjaśniono klinicznego znaczenia tego zjawiska

Salbutamol (salbutamolium)

Tabela 13 Działania niepożądane dla salbutamolium (ChPL 2008)

Rodzaj zaburzeń	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko:	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obniżenie ciśnienia krwi i zapaść
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko:	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często:	Drżenie mięśni
	Często:	Bóle głowy
	Bardzo rzadko:	Nadmierna pobudliwość
Zaburzenia serca	Często:	Tachykardia, kołatanie serca
	Rzadko:	Zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe)
	Częstość nieznaną:	Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko:	Rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Kurcze mięśni
	Rzadko:	Oslabienie siły mięśniowej

4.4. Ograniczenia

Nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości (przeглядów systematycznych, badań RTC, badań kliniczno-kontrolnych) ani prospektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną dla propranololu w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci do 18 r.ż. Do analizy włączono dowody niższej jakości: badania RCT, jednoramienne badania obserwacyjne, badania retrospektywne. Dodatkowe ograniczenie stanowi mała liczebność prób w niektórych badaniach, a także brak bezpośrednich badań oceniających stosowanie salbutamolium w leczeniu bradykardii u dzieci do 18 r.ż.

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.11.2015, znak PLA.4600.437.2015.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 04.11.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancje czynne propranololum (Propranolol, dwie dawki) i salbutamolium (Salbutamol Hasco) w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- **propranololum** we wskazaniach: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste.
- **salbutamolium** we wskazaniu: bradykardia u dzieci do 18 roku życia.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581).

Problem decyzyjny

Zakres ocenianych wskazań pozarejestacyjnych dla substancji czynnych: propranololum i salbutamolium wg Zlecenia MZ.

Nazwa handlowa leku, nazwa substancji czynnej, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Propranolol WZF, tabl., 10 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), 5909990112111	<ul style="list-style-type: none"> • napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; • niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; • naczyńniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; • naczyńniaki płaskie; • naczyńniaki jamiste
Propranolol WZF, tabl., 40 mg, Propranololum, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), 5909990112210	
Sa butamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml, Salbutamolium, 100 ml, 5909990317516	<ul style="list-style-type: none"> • bradykardia u dzieci do 18 roku życia

Problem zdrowotny*Napady anoksemiczne (hipoksemiczne)*

Najczęściej pojawiają się one między 6. miesiącem życia. a 2. rokiem życia, wraz z rozwojem naturalnej aktywności ruchowej dziecka. Napad anoksemiczny rozpoczyna się narastającą sinicą, przyspieszeniem liczby oddechów, niepokojem lub krzykiem. Często występuje utrata przytomności, drgawki, zblednięcie oraz uogólniona wiotkość. Ciężkie i częste napady anoksemiczne prowadzą do powikłań neurologicznych oraz zgonów. 25% nieleczonych niemowląt ginie w pierwszym roku życia, 40% dzieci do 3 roku życia, 70% do 10 roku życia i 95% chorych do 40 roku życia. Ciężkie i częste napady anoksemiczne prowadzą do powikłań neurologicznych oraz zgonów. 25% nieleczonych niemowląt ginie w pierwszym roku życia, 40% dzieci do 3 roku życia, 70% do 10 roku życia i 95% chorych do 40 roku życia. Celem leczenia jest zwiększenie przepływu krwi przez płuca. Propranolol stosuje się również przez krótki okres doustnie w profilaktyce napadów w dawce 1 mg/kg mc., doustnie.

Niewydolność serca

ICD-10: I50. Niewydolność serca (NS) zgodnie z definicją wytycznych ESC 2012 jest zespołem klinicznym będącym wynikiem nieprawidłowości budowy lub czynności serca, która powoduje niezdolność serca do dostarczania tlenu w ilości pokrywającej zapotrzebowanie metaboliczne tkanek pomimo prawidłowych ciśnień napełniania. Najczęstszą przyczyną niewydolności serca jest choroba niedokrwienności serca oraz nadciśnienie (60–80 proc.). Ponadto wyróżnia się wady serca (ok. 10–15 proc.) oraz inne choroby serca, w tym kardiomiopatie, chorobę reumatyczną, serce płucne. Częstość występowania niewydolności serca w populacji europejskiej ocenia się na 0,4-2% (6,5-10 mln osób), w Polsce choruje na nią około 1 miliona osób. Leczenie niewydolności serca u dzieci zależy od przyczyny i wieku dziecka [Hsu 2009]. Niewydolność serca jest jednostką chorobową o złym rokowaniu. W ciągu roku od chwili rozpoznania niewydolności serca umiera 20–30 proc. chorych. Największa śmiertelność roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ona ok. 40–50 proc. [Kuch 2003, Karasek 2008].

Naczyńniaki

ICD-10: D18. Naczyńniak to zaburzenie rozwojowe o charakterze nowotworu niezłośliwego wywodzącego się z włóśniczek, którego istotę stanowi proliferacja komórek śródbłonna i mastocytów. Charakterystyczną cechą naczyńniaków jest wzrost w okresie niemowlęcym i zanik (inwolucja) we wczesnym dzieciństwie. Większość naczyńniaków zanika całkowicie lub częściowo do 12. r.ż. Większość naczyńniaków przechodzi przez 2 fazy rozwoju o nieznanym mechanizmie: proliferacji i involucji, która polega na włóknieniu światła włóśniczek ze wzrostem liczby mastocytów w ich pobliżu, o cechach nasilonej apoptozy. Większość naczyńniaków jest zlokalizowana w obrębie skóry głowy i karku. Wyróżniamy:

- Naczyńniaki wczesnoniemowlęce (wczesnodziecięce, infantile hemangioma)
- Naczyńniaki płaskie (naevus flammeus, port wine naevus, port-wine stain)
- Naczyńniaki jamiste (haemangioma cavernosum)

Częstość występowania naczyńniaków sięga do 10% niemowląt (inne źródła: ok. 4–5%). U dziewczynek występują 2–5 razy częściej niż u chłopców. Liczba naczyńniaków maleje z wiekiem, część z nich zanika, i po 10. r.ż. zostaje <10%.

Bradykardia

ICD-10: R00.1. Bradykardia u dzieci jest najczęściej bezobjawowa. Jej przyczynami mogą być: niedotlenienie, kwasica, ciężka hipotensja. Bradykardia zatokowa może być między innymi spowodowana infekcją, nadmiernym napięciem nerwu błędnego, niedoczynnością tarczycy, zwiększonym stężeniem potasu czy

wapnia, obniżoną temperaturą, niedotlenieniem, chorobą węzła zatokowego, stosowaniem leków. U intensywnie ćwiczących dzieci może wystąpić wolniejsza czynność serca niż u nieuprawiających sportu rówieśników. Po usunięciu przyczyny najczęściej rytm serca ulega normalizacji. U dzieci z bradykardią *fazie ostrej* należy: (i) należy podać 100% O₂, a jeśli brak poprawy, rozpocząć wentylację; (ii) Jeżeli tętno wynosi <60/min i nie przyspiesza pomimo wentylacji i tlenoterapii, należy rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową. Tętno <60/min z objawami złej perfuzji jest równoznaczne z zatrzymaniem krążenia; (iii) Jeśli nadal nie ma poprawy, należy podać epinefrynę; (iv) Jeżeli bradykardia wynika ze stymulacji nerwu błędnego, należy podać atropinę przed adrenaliną (odsysanie, intubacja). Jeśli nie ma poprawy po atropinie, należy natychmiast podać adrenalinę; (v) Stymulacja mięśnia sercowego jest skuteczna tylko w bloku przedsionkowo-komorowym (AV) opornym na RKO i leki, a nieskuteczna w asystolii oraz zaburzeniach związanych z niedokrwieniem i niedotlenieniem. *Leczenie przewlekłe* - Jeśli przyczyną dysfunkcji węzła zatokowego są czynniki niezwiązane z samym węzłem, należy w pierwszej kolejności dążyć do optymalizacji leczenia choroby podstawowej oraz odstawić leki wywołujące bradykardię. U niektórych chorych poprawę może spowodować teofilina, ale rzadko jest to odpowiedni lek w długotrwałej terapii. W przypadku bradykardii objawowej u dzieci konieczne jest użycie stałej stymulacji serca. Bradykardia może prowadzić do różnych komplikacji. Jeżeli problem bradykardii jest na tyle poważny, że towarzyszą mu zewnętrzne objawy, powikłaniami tej przypadłości mogą być nagłe zatrzymanie krążenia, udar mózgu czy zator obwodowy, mogące się zakończyć zgonem osoby nimi dotkniętej..

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania odnaleziono jedynie przeglądy systematyczne literatury, badania pierwotne o wysokim poziomie wiarygodności (badania RCT) oceniające skuteczność produktów zawierających substancję czynną propranololum w leczeniu naczyniaków wczesnoniemowlęcych u dzieci do 18 r.ż..

Odnalezione publikacje wskazują na wysoką skuteczność propranololu w leczeniu naczyniaków wczesnoniemowlęcych. Stwierdzono także przewagę stosowania propranololu, jeżeli chodzi o jego efektywność kliniczną, nad podawaniem winikrystyny czy terapią laserową. Propranolol był skuteczniejszy niż inne terapie łącznie w leczeniu IH skórnych, okołoczołowych, dróg oddechowych, wątroby. Propranolol wykazywał przewagę w skuteczności działania w porównaniu do glikosterydów.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu propranololu (na podstawie analizowanych badań) należały: zaburzenia snu, skurcz oskrzeli i objawy oddechowe, przemijająca duszność, niedociśnienie tętnicze, zimne kończyny, bradykardia, biegunka, hipoglikemia, sinica.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu salbutamolu (na podstawie CHPL) należą: bóle głowy, tachykardia, kołatanie serca, kurcze mięśni.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Niewydolność serca

Wytyczne ISHLT (Kirk 2014), International Society for Heart and Lung Transplantation, przedstawiają aktualną klasyfikację niewydolności serca wg skal NYHA i Rossa. Brak jest bezpośredniej informacji na temat stosowania propranololu. Wytyczne opisują ogólne stosowanie beta-blokerów u dzieci:

- podążając za wytycznymi leczenia dorosłych z niewydolnością serca, uzasadnione jest rozważenie beta-blokerów u dzieci wykazujących objawy z układową dysfunkcją skurczową lewej komory. Leczenie należy rozpocząć od małej dawki i powoli ją zwiększać. [Poziom dowódów: B]

- podążając za wytycznymi leczenia dorosłych z niewydolnością serca, uzasadnione jest rozważenie beta-blokerów u dzieci nie wykazujących objawów z układową dysfunkcją skurczową lewej komory. Leczenie należy rozpocząć od małej dawki i powoli ją zwiększać. [Poziom dowódów: B]

6. Źródła

- Abarzua 2014** Abarzua, A. A., C. P. Navarrete-Dechent, F. Heusser, J. Retamal, and M. S. Zegpi-Trueba. 2014. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: A randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70:1045-1049.
- Ahuja 2013** Ahuja RS, Ramakrishnan S, Kothari SS, Bhatt K, Gupta SK, Juneja R, Saxena A, Bahl VK. Propranolol in infants with ventricular septal defects with heart failure (VSD-PHF Study). *Ann Pediatr Cardiol* 2013;6:105-108. <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevid=54&fp=P1682>
- Albuquerque 2014** Albuquerque, J. C., R. A. Magalhaes, J. A. Felix, M. V. Bastos, J. B. Fontenele, N. M. Trompieri, and F. H. Felix. 2014. Treatment of children and adolescents with hemangioma using propranolol: preliminary results from a retrospective study. *Sao Paulo Med. J.* 132:48-54.
- Bauman 2014** Bauman, N. M., R. J. McCarter, P. C. Guzzetta, J. J. Shin, A. K. Oh, D. A. Preciado, J. He, E. A. Greene, and K. B. Puttgen. 2014. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: A randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngology. Head and Neck Surgery* 140:323-330.
- Bratt 2014** Bratt, E. L., I. Ostman-Smith. 2015. Effects of lifestyle changes and high-dose beta-blocker therapy on exercise capacity in children, adolescents, and young adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol. Young* 25:501-510.
- Buchhorn 1998** Buchhorn R, Bartmus D, Siekmeyer W, Hulpke-Wette M, Schulz R, Bursch J. Beta-blocker therapy of severe congestive heart failure in infants with left to right shunts. *Am J Cardiol* 1998; 81(11): 1366-8.
- Buchhorn 2001** Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Hilgers R et al. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. Congestive heart failure in infants treated with propranol. *Int J Cardiol.* 001;79:167-173.
- Buchhorn 2014a** Buchhorn R., Ross R.D., 2014. The Long Way to a Successful Medical Therapy of Heart Failure with Beta-blockers in Children with Heart Disease. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2014, Vol. 9, No. 2, 53-57
- Buchhorn 2014b** Buchhorn, R. and McConnell M. E.. 2014. Beta blockers in childhood heart failure - why not? *Int. J. Cardiol.* 175:211-212.
- ChPL 2008** ChPL Salbutamololum Hasco
- ChPL 2013** ChPL Propranolol WZF, dwie dawki
- Czukowska-Milanova 2013** Czukowska-Milanova L., Gucwa J., Madej Y, Cebula G., Byrska-Maciejasz E., Łabuz K., Guła P., Zaburzenia rytmu serca u dzieci. *Medycyna Praktyczna* 2013, <http://nagle.mp.pl/pediatrics/show.html?id=79815>
- El Ezzi 2014** El Ezzi, O., J. Hohlfeld, and R. A. de Buys. 2014. Propranolol in infantile haemangioma: simplifying pretreatment monitoring. *Swiss. Med. Wkly.* 144:w13943
- ESC 2012** European Society of Cardiology, <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/listing>
- Jabłońska 2008** Jabłońska S., Majewski M. *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, 2006, 2008
- Kay 2001** Joseph D. Kay, MD, a Steven D. Colan, MD etc. Congestive heart failure in pediatric patients. *Am Heart J.* 2001 Nov;142(5):923-8.
- Kirk 2014** Kirk R. i wsp., 2014. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 33, no 9, 888-909
- Kubicka 2006** Kubicka K., Kawalec W. *Pediatrics Podręcznik dla studentów*. Wydawnictwo Lekarskie PWZL 2006, wydanie 3.
- Kuch 2003** Jerzy Kuch. Niewydolność serca (HF) – patogeneza, klinika, leczenie. *Przew Lek* 2003, 6, 10, 5-12
- Leaute-Labreze 2015** Leaute-Labreze, C., P. Hoeger, H. J. Mazereeuw, L. Gu baud, E. Baselga, G. Posiunas, R. J. Phillips, H. Caceres, J. C. Lopez-Gutierrez, R. Ballona, S. F. Friedlander, J. Powell, D. Perek, B. Metz, S. Barbarot, A. Maruani, Z. Z. Szalai, A. Krol, O. Boccara, H. R. Foelster, M. I. Febrer-Bosch, J. Su, H. Buckova, A. Torrelo, F. Cambazard, R. Grantzow, O. Wargon, D. Wyrzykowski, J. Roessler, W. J. Bernabeu, A. M. Valencia, P. Przewratil, S. Glick, E. Pope, N. Birchall, L. Benjamin, A. J. Mancini, P. Vabres, P. Souteyrand, I. J. Frieden, C. I. Berul, C. R. Mehta, S. Prey, F. Boralevi, C. C. Morgan, S. Heritier, A. Delarue, and J. J. Voisard. 2015. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *New England journal of medicine* 372:735-746.
- Lou 2013** Lou Y., Peng W., Cao Y., Cao D., Xie J., Li H., 2013. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. *Br J Clin Pharmacol* / 78:1 / 44-57
- McSwiney 2014** McSwiney, E., D. Murray, and M. Murphy. 2014. Propranolol therapy for cutaneous infantile haemangiomas initiated safely as a day-case procedure. *Eur. J. Pediatr.* 173:63-68.
- Moyakine 2014** Moyakine, A. V., D. J. Hermans, J. Fuijkschot, and d. van, V. 2015. Propranolol treatment of infantile hemangiomas does not negatively affect psychomotor development. *J. Am. Acad. Dermatol.* 73:341-342.
- ORCHIN 2015** <http://www.orchin.org.pl>
- Östman-Smith 2014** Östman-Smith I., 2014. Beta-Blockers in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathies. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2014, 9, 82-85
- Phillips 2014** Phillips, R. J., Z. Lokmic, C. M. Crock, and A. Penington. 2014. Infantile haemangiomas that failed treatment with propranolol: clinical and histopathological features. *J. Paediatr. Child Health* 50:619-625.

Pope 2013 Pope, E., A. Chakkittakandiyil, C. Lara, I. E. Maki, and M. Weinstein. 2013. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: Cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *British journal of dermatology* 168:222-224.

Skalski 2003 Janusz H. Skalskiego, prof. Zbigniew Religa „Kardiochirurgia dziecięca” Wydawnictwo Naukowe „Śląsk”, Katowice 2003

Song 2015 Song, H., H. Shi, X. Zhang, J. Wang, Y. Yu, W. Chen, and H. Zhou. 2015. Safety profile of a divided dose of propranolol for heart rate in children with infantile haemangioma during 16 weeks of treatment. *British journal of dermatology* 172:444-449

Szczeklik 2012 Szczekli k A. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Andrzej Szczeklik (red.), 2012, Medycyna Praktyczna.

Xu 2014 Xu, S., R. Jia, S. Ge, M. Lin, and X. Fan. 2014. Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids. *J. Paediatr. Child Health* 50:271-279.

Yang 2015 Yang, B., L. Li, L. X. Zhang, Y. J. Sun, and L. Ma. 2015. Clinical Characteristics and Treatment Options of Infantile Vascular Anomalies. *Medicine (Baltimore)* 94:e1717.

7. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyny wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Propranolol	
Bauman, N. M. 2015. Propranolol effectively treats significant infantile hemangiomas. <i>Journal of pediatrics</i> 167:210.	Publikacja przedstawia skrócony opis badania Leaute-Labreze 2015
Zhang, L., H. M. Mai, J. Zheng, J. W. Zheng, Z. G. Chen, Y. A. Wang, Z. P. Qin, K. L. Li, and W. E. Yuan. 2013. Preliminary study on plasma RPN concentration of patients with infantile hemangioma treated with propranolol. <i>International journal of clinical and experimental medicine</i> 6:342-345.	Badanie dotyczące farmakodynamiki; seria przypadków
Bellaud, G., E. Puzenat, N. C. Billon-Grand, P. Humbert, and F. Aubin. 2015. PHACE syndrome, a series of six patients: clinical and morphological manifestations, propranolol efficacy, and safety. <i>Int. J. Dermatol.</i> 54:102-107.	Opis serii przypadków (6 pacjentów)
Salbutamol	
Schmitt C., Kervégant M., Ajaltouni Z., Tauber M., Tichadou L., de Haro L., 2014, Clonidine poisoning in a child: a case report. <i>Arch Pediatr.</i> 2014 Nov;21(11):1213-5.	Artykuł w języku francuskim; Opis przypadku.