

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ผลการรักษาโรคเนื้องอกหลอดเลือดในเด็ก (infantile hemangioma)
ด้วยยา propranolol ชนิดรับประทาน
The efficacy and safety of oral propranolol for infantile hemangioma

เพ็ญพิชา คำเพราะ, พ.บ.*

Penpicha Khamproh, M.D.*

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรมโรงพยาบาลศรีสะเกษ จังหวัดศรีสะเกษ ประเทศไทย 33000

*Department of Pediatric, Sisaket Hospital, Sisaket Province, Thailand, 33000

Corresponding author, E-mail address: fa-picha@hotmail.com

Received: 12 Dec 2022. Revised: 12 Feb 2023. Accepted: 16 Mar 2023

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : เนื้องอกหลอดเลือดเป็นเนื้องอกชนิดไม่รุนแรงที่พบมากที่สุดในเด็ก สามารถยุบได้เอง ในรายที่มีภาวะแทรกซ้อนในปัจจุบันมีการนำยา propranolol มารักษาพบว่าได้ผลดี แต่ยังมีข้อมูลการรักษาด้วยยา propranolol ในประเทศไทยค่อนข้างน้อย
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาผลการรักษาและผลข้างเคียงของยา propranolol ในการรักษาโรคเนื้องอกหลอดเลือด
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษา cross-sectional study design ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเนื้องอกหลอดเลือดที่ผิวหนัง อายุตั้งแต่แรกเกิด - 3 ปี ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีสะเกษ วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ.2564 - วันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2565 โดยให้ยา propranolol 2 mg/kg/day วิเคราะห์ข้อมูลโดยประเมินเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงขนาดเปรียบเทียบกับก่อนทำการรักษาด้วยวิธี photograph base visual analog scales
- ผลการศึกษา** : มีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 11 ราย อัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 1:2.7 มีอายุระหว่าง 2-23 เดือน (เฉลี่ย 10 ± 8.7 เดือน) เป็นทารกเกิดก่อนกำหนด 5 ราย (ร้อยละ 45.5) พบตำแหน่งเนื้องอกหลอดเลือดบริเวณใบหน้าและศีรษะมากที่สุด 8 ร้อยโรค (ร้อยละ 72.7) ผู้ป่วยทุกรายตอบสนองต่อการรักษา ระยะเวลาที่รับประทานยาตั้งแต่ 3-15 เดือน (เฉลี่ย 10.6 ± 3.3 เดือน) ไม่มีผู้ป่วยที่มีขนาดรอยโรคโตขึ้นหลังหยุดยา ไม่พบผลข้างเคียงจากยา พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มรักษาอายุน้อยจะตอบสนองต่อการรักษาเร็วกว่ากลุ่มที่เริ่มรักษาขณะอายุมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$)
- สรุป** : propranolol เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคเนื้องอกหลอดเลือด ผลข้างเคียงน้อย จึงควรใช้เป็นยาทางเลือกแรกและควรเริ่มให้การรักษาตั้งแต่อายุน้อย จะให้ผลการรักษาดีกว่า
- คำสำคัญ** : เนื้องอกหลอดเลือด ยา propranolol ชนิดรับประทาน

ABSTRACT

- Background** : Infantile hemangioma (IH) is the most common benign tumor in children. The lesion is self-limited therefore the main treatment is observation but in complicated IH, oral propranolol is used with good result. The data for oral propranolol in the treatment of IH in Thailand is still limited.
- Objectives** : To evaluate the efficacy and safety of oral propranolol for IH.
- Methods** : Cross-sectional study was performed in patient with IH (younger than 3- year-old) whom treated at Sisaket hospital from 1st July 2021 to 30th June 2022. The participants were treated with oral propranolol 2 mg/kg/day. The data was analyzed for the percentage reduction of the sizes of the lesions comparing before and after the treatment using the photograph base visual analog scales.
- Result** : There were 11 participants, male: female ratio 1:2.7, aged between 2-23 months (mean 10 ± 8.7 months). 5 patients (45.5%) were preterm. The most common location of IH was the head and neck 8 patient (72.7%). All of patients responded to treatment. Duration of treatment was from 3-15 months (mean 10.6 ± 3.3 months). No patients had rebound growth after stop the medication. No side effects were found. Response to the treatment was faster in the younger group than the older group ($P < 0.01$).
- Conclusion** : Oral propranolol is a very effective treatment for IH with good response and few complications. It should be the first line treatment of IH and started early for better result.
- Keywords** : infantile hemangioma, oral propranolol.

หลักการและเหตุผล

เนื้องอกหลอดเลือดในเด็ก (infantile hemangioma, IH) เป็นเนื้องอกชนิดที่ไม่รุนแรงที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็ก อุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 5-10 ของทารก^(1,2) โดยมีสาเหตุเกิดจากการเพิ่มจำนวนของเส้นเลือดที่ผิดปกติ ผู้ป่วย IH ส่วนใหญ่ ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา เนื่องจากรอยโรคสามารถยุบได้เอง⁽³⁾ แต่ในผู้ป่วยบางรายมีภาวะแทรกซ้อนได้แก่ การแตกเป็นแผล ภาวะหัวใจวาย การอุดตันทางเดินหายใจ ก้อนเนื้องอกอยู่ในตำแหน่งที่มีผลต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ หรือส่งผลกับความสวยงามในอนาคต เช่น บริเวณหู ตา ปาก ทวารหนัก และอวัยวะเพศ เป็นต้น^(1,4-5) ผู้ป่วยเหล่านี้มีข้อบ่งชี้ในการรักษา ปัจจุบันมีการนำยา

propranolol ชนิดรับประทานมารักษาพบว่าได้ผลดี⁽⁶⁻¹⁰⁾ เนื่องจากยังมีข้อมูลการรักษา IH ด้วยยา propranolol ในประเทศไทยค่อนข้างน้อย ผู้วิจัยจึงมีความประสงค์จะศึกษาถึงผลการรักษา IH โดยใช้ยา propranolol ในผู้ป่วยเด็กไทยเพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพในการรักษาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลการรักษา IH ด้วยยา propranolol
2. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของยา propranolol ในการรักษา IH

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษา cross-sectional study design ในผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IH ที่ผิวหนัง อายุตั้งแต่แรกเกิด - 3 ปีที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาล ศรีสะเกษ ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ.2564 - วันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2565

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (Inclusion criteria) โดยมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. มีแผล
2. บดบังหรือมีผลทำให้การทำงานของอวัยวะ ไม่สมบูรณ์ ได้แก่ บดบังตา ปาก หู จมูก ทวารหนักหรืออวัยวะเพศ หรือส่งผลต่อการหายใจ เช่น บดบังทางเดินหายใจ ภาวะหัวใจวาย

3. มีภาวะเสี่ยงต่อการผิดรูปของอวัยวะในอเนกาค

4. IH ที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 2 เซนติเมตร

เกณฑ์การคัดออกผู้เข้าร่วมวิจัย (Exclusion criteria)

1. มีข้อห้ามในการใช้ยา propranolol เช่น cardiogenic shock, sinus bradycardia, hypotension, greater than first degree AV block, heart failure, bronchial asthma, hypersensitivity to propranolol hydrochloride, vascular compromise

2. Kasabach-Meritt syndrome

3. มี IH ที่ตำแหน่งอื่นนอกจากผิวหนัง

4. ผู้ป่วยเปลี่ยนการรักษาไปโรงพยาบาลอื่น หรือไม่สามารถติดตามการรักษาต่อเนื่องได้

วิธีการดำเนินวิจัย

1. เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย โดยจำแนกเป็น อายุ เพศ ประวัติการคลอด อายุที่เริ่มมีอาการ อายุที่ก่อนโตขึ้นอย่างรวดเร็ว การรักษาที่ได้รับก่อนมาโรงพยาบาล ตำแหน่ง ขนาด สี การแตกเป็นแผล

2. ให้ยา propranolol ขนาด 1 kg/kg/day วันแรก ถ้าไม่มีผลข้างเคียงจะเพิ่มยาเป็น 2 mg/kg/day และให้ยาขนาดนี้ตลอดการรักษา บันทึกสัญญาณชีพและระดับน้ำตาลระหว่างการรักษา ผลการรักษาและภาวะข้างเคียงที่พบ

3. วิเคราะห์ข้อมูลที่ได้โดยศึกษาผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา propranolol หลังการรักษา โดยประเมินเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงขนาดเปรียบเทียบกับก่อนทำการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง ด้วยวิธี photograph base visual analog scales ดังต่อไปนี้

- มีการลดลงของขนาดน้อยกว่า 25% (Poor response)

- มีการลดลงของขนาดระหว่าง 25-49% (Moderate response)

- มีการลดลงของขนาดระหว่าง 50-75% (Good response)

- มีการลดลงของขนาดมากกว่า 75% (Excellent response)

4. ทำการหยุดยา propranolol เมื่อขนาดของ IH ไม่โตมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยอายุมากกว่า 1 ปี

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปในการวิเคราะห์ข้อมูลแสดงผลเป็นจำนวนร้อยละและค่าเฉลี่ย

จริยธรรมวิจัยและการพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลศรีสะเกษ เลขที่โครงการวิจัย 056/65E ลงวันที่ 26 ตุลาคม พ.ศ.2565

ผลการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษารวมทั้งหมด 11 ราย เป็นเพศชาย 3 ราย เพศหญิง 8 ราย คิดเป็นอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 1:2.7 มีอายุระหว่าง 2-23 เดือน อายุเฉลี่ย 10 (± 8.7) เดือน อายุที่เริ่มมีรอยโรคตั้งแต่แรกเกิดถึง 5 เดือน อายุเฉลี่ย 0.6 (± 1.5) เดือน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย : เพศ อายุ ประวัติครอบครัว การขยายของรอยโรค (n=11)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	3 (27.3%)
หญิง	8 (72.7%)
อายุที่เริ่มรักษา	
0 ถึง 3 เดือน	4 (36.4%)
4 ถึง 6 เดือน	2 (18.2%)
7 ถึง 9 เดือน	0 (0%)
10 ถึง 12 เดือน	1 (9.1%)
มากกว่า 13 เดือน	4 (36.4%)
ประวัติครอบครัว	
ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นเนื้องอกหลอดเลือด	11 (100%)
มีประวัติครอบครัวเป็นเนื้องอกหลอดเลือด	0 (0%)
อายุครรภ์	
คลอดครบกำหนด	6 (54.5%)
คลอดก่อนกำหนด	5 (45.5%)
ประวัติการคลอด	
คลอดปกติ	7 (63.6%)
ผ่าตัดคลอด	4 (36.4%)
น้ำหนักแรกเกิด	
ปกติ (≥ 2500 กรัม)	8 (72.7%)
น้อย (< 2500 กรัม)	3 (27.3%)
จำนวนรอยโรค	
1 รอยโรค	9 (81.8%)
2 รอยโรค	1 (9.1%)
3 รอยโรค	0 (0%)
4 รอยโรค	1 (9.1%)
ชนิดเนื้องอกหลอดเลือด	
เนื้องอกหลอดเลือดชนิดตื้น	7 (63.6%)
เนื้องอกหลอดเลือดชนิดลึก	2 (18.2%)
เนื้องอกหลอดเลือดชนิดผสม	2 (18.2%)

ผู้ป่วยมีจำนวนรอยโรคแบ่งตามตำแหน่งของ IH (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ตำแหน่งรอยโรค (n=13)

ข้อมูล	จำนวนรอยโรค (ร้อยละ)
ตำแหน่งรอยโรค	
ใบหน้า	5 (45.5%)
ศีรษะ	3 (27.3%)
แขนขา	2 (18.2%)
ลำตัว	2 (18.2%)
ต่อมไทรอยด์	1 (9.1%)

ข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วยพบว่า ได้รับการรักษาเนื่องจากตำแหน่งของ IH อยู่ในตำแหน่งที่ส่งผลต่อความสวยงามและอาจทำให้อวัยวะผิดปกติได้อีกในอนาคต 11 ราย (ร้อยละ 100)

ผลการรักษาผู้ป่วยทั้งหมด 11 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายตอบสนองต่อการรักษา โดยมีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดีมาก 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.3 ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดี 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.2

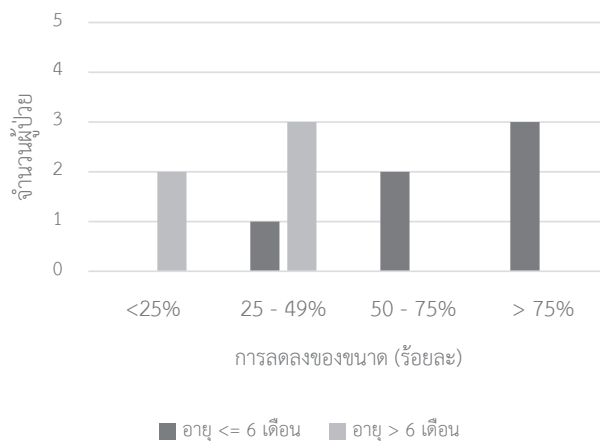
ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาปานกลาง 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.4 และผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาน้อย 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.2

ผู้ป่วยมีแนวโน้มตอบสนองต่อการรักษาดีเมื่อเริ่มให้ยาเร็ว พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดีมากเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุเฉลี่ย 2 เดือน และตอบสนองต่อการรักษาน้อยเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุเฉลี่ย 16 เดือน (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 รายละเอียดผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา

ข้อมูล	การตอบสนองต่อการรักษา			
	มาก (75%) (n=3)	ดี (50-75%) (n=2)	ปานกลาง (25-49%) (n=4)	น้อย (<25%) (n=2)
อายุเฉลี่ย(เดือน), Mean(± SD)	2 (± 0.6)	3 (± 1.4)	4 (± 8.8)	16 ± 4.9
ช่วงอายุผู้ป่วย				
0-3 เดือน	3 (100%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
4-6 เดือน	0 (0%)	1 (50%)	1 (25%)	0 (0%)
6-9 เดือน	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10-12 เดือน	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)
>13 เดือน	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (100%)
ชนิดของเนื้องอกหลอดเลือด				
ชนิดต้น	3 (100%)	1 (50%)	2 (50%)	1 (50%)
ชนิดลึก	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (50%)
ชนิดผสม	0 (0%)	1 (50%)	1 (25%)	0 (0%)
ตำแหน่งรอยโรค				
หน้า	0 (0%)	1 (50%)	3 (75%)	1 (25%)
ศีรษะ	2 (66.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)
แขนขา	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)
ลำตัว	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (25%)
ต่อมไพไรติค	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)

พบว่าเมื่อเริ่มให้ยาก่อนอายุ 6 เดือนผู้ป่วยมีแนวโน้มจะตอบสนองต่อการรักษาดี (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1 แสดงการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา propranolol ตามกลุ่มอายุ

ผู้ป่วยมีระยะเวลาที่รับประทานยา propranolol ตั้งแต่ 3-15 เดือน ค่าเฉลี่ย $10.6 (\pm 3.3)$ เดือน ระยะเวลาในการติดตามอาการหลังการหยุดยา 3 เดือน พบว่าไม่มีผู้ป่วยที่มีรอยโรคโตขึ้นหลังหยุดยา

ระยะเวลาของการลดลงของขนาดรอยโรค มีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่เริ่มได้รับการรักษาโดยพบ

ว่าระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 2.2 เดือนที่ขนาดรอยโรค ลดลงร้อยละ 25-49 ในผู้ป่วยที่เริ่มรักษาเมื่ออายุน้อยกว่า หรือเท่ากับ 3 เดือน และใช้เวลาเพิ่มขึ้นเป็น 5.5 เดือน ในผู้ป่วยที่เริ่มรักษาเมื่ออายุมากกว่า 1 ปี โดยพบว่าผู้ป่วยอายุน้อยจะตอบสนองเร็วกว่าผู้ป่วยอายุมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4 และภาพที่ 1-2)

ตารางที่ 4 แสดงระยะเวลาการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา propranolol ชนิดรับประทาน

จำแนกรอยโรคผู้ป่วยตามกลุ่มอายุ	ระยะเวลาเฉลี่ย (เดือน) ที่ขนาดรอยโรคลดลง ร้อยละ 25-49	ระยะเวลาเฉลี่ย (เดือน) ที่ขนาดรอยโรคลดลง ร้อยละ 50-75	ระยะเวลาเฉลี่ย (เดือน) ที่ขนาดรอยโรคลดลง มากกว่าร้อยละ 75
0-3 เดือน (n=4)	2.25	3.25	5.33
4-6 เดือน (n=2)	5	9	-
7-9 เดือน (n=0)	-	-	-
10-12 เดือน (n=1)	5	-	-
≥ 13 เดือน (n=4)	5.5	-	-



A: เริ่มต้นการรักษาที่อายุ 2 เดือน



B: หลังการรักษา 3 เดือน



C: หลังการรักษา 6 เดือน



D: หยุดยาหลังการรักษา 10 เดือน

ภาพที่ 1 แสดงผลการรักษาผู้ป่วยเนื้องอกหลอดเลือดที่เริ่มให้ยาอายุ 2 เดือน



A: เริ่มต้นการรักษาที่อายุ 5 เดือน



B: หลังการรักษา 3 เดือน



C: หลังการรักษา 6 เดือน



D: หยุดยาหลังการรักษา 14 เดือน

ภาพที่ 2 แสดงผลการรักษาผู้ป่วยเนื้องอกหลอดเลือดที่เริ่มให้ยาอายุ 5 เดือน

พบว่าอายุที่เริ่มรักษาที่มากขึ้นทุก 1 เดือน จะทำให้ระดับผลการรักษาที่ลดลงร้อยละ 10.2 (95% CI = 5.0-15.4), p-value < 0.001 และทำให้

ผลการรักษาในเกณฑ์ดีถึงดีมาก (good & excellent response) ลดลงร้อยละ 5 (95% CI = 2.2-7.1>, p-value < 0.001 (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของผลการรักษากับอายุที่เริ่มให้การรักษา

ข้อมูล	Coefficient	95 confidence interval	p-value
ระดับผลการรักษากับอายุที่เริ่มให้การรักษา (เดือน)	-0.1019	-0.1539, -0.0498	< 0.001
ผลการรักษา poor & moderate และ good & excellent กับอายุที่เริ่มให้การรักษา (เดือน)	-0.0465	-0.0711, -0.0220	< 0.001

ไม่พบผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการให้การรักษาด้วยยา propranolol เช่น ความดันต่ำ หัวใจเต้นช้า น้ำตาลในเลือดต่ำ ร้องกวนเวลากลางคืน หอบเหนื่อย ปลายมือปลายเท้าเย็น

วิจารณ์

โรคเนื้องอกหลอดเลือด (Infantile hemangioma, IH) เป็นเนื้องอกชนิดที่ไม่ร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก อุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 5-10 ในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย^(1,2) ซึ่งตรงกับการศึกษาในครั้งนี้ที่พบอัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 2.7:1 โรคนี้มักพบในทารกคลอดก่อนกำหนด⁽¹⁻³⁾ และพบว่าในการศึกษาในครั้งนี้มีประวัติคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 45.5 ในการศึกษารั้งนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มารับการรักษาค่อนข้างเร็ว โดยเริ่มมารับการรักษาในช่วงอายุต่ำกว่า 3 เดือนเป็นจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 54.5) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีรอยโรคเดียว 9 ราย (ร้อยละ 81.8) โดยพบว่าผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีรอยโรคมกกว่าหนึ่งตำแหน่งให้ผลการรักษาไปในทิศทางเดียวกัน แต่การลดลงของรอยโรคอาจไม่เท่ากัน ในระยะเวลาที่เท่ากัน ตำแหน่งรอยโรคพบบริเวณใบหน้าและศีรษะมากที่สุด (ร้อยละ 72.7) รองลงมาคือ บริเวณลำตัวและแขนขาเท่ากัน (ร้อยละ 18.2) ระยะที่รับประทาน propranolol ตั้งแต่ 3-15 เดือน (เฉลี่ย 10.6 ± 3.3 เดือน)

จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยา propranolol ในการรักษา IH พบว่าให้ผลตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่ร้อยละ 86-100^(1,4,5) มีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาด้วย prednisolone^(6,7) และมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าการรักษาด้วย

ยา prednisolone, interferon alpha และ vinca alkaloid⁽⁸⁻¹⁰⁾ จากการศึกษาของ Sans และคณะ⁽⁵⁾ พบว่าสามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงของสีและความนุ่มของรอยโรคภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการรักษาด้วยยา propranolol และ IH ที่เป็นแผลหายภายใน 2 เดือน จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 100 ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา propranolol ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษา หลังการรักษาไปเพียง 1 วัน โดยมีรอยโรคนุ่มขึ้น สีแดงลดลงแต่ขนาดรอยโรคยังไม่เปลี่ยนแปลง

จากการศึกษาของ Ainipully และคณะ⁽¹¹⁾ พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มรักษาตอนอายุน้อยตอบสนองต่อการรักษาเร็ว และใช้ระยะเวลาในการรักษาน้อยกว่าผู้ป่วยที่เริ่มรักษาตอนอายุมาก ในการศึกษาที่ให้ผลที่สอดคล้องกัน โดยพบว่าหากเริ่มรักษาในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยจะให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่เร็วกว่ากลุ่มที่เริ่มรักษาเมื่ออายุมาก โดยหากเริ่มการรักษาตั้งแต่อายุน้อยกว่า 3 เดือน พบว่าใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 3.2 เดือนเพื่อให้รอยโรคมิขนาดเล็กลงร้อยละ 50-75 ของรอยโรคเริ่มต้น ในขณะที่หากเริ่มการรักษาเมื่ออายุ 4-6 เดือน ต้องใช้เวลาเฉลี่ย 9 เดือนเพื่อให้รอยโรคมิขนาดเล็กลงร้อยละ 50-75 เมื่อเทียบกับรอยโรคเริ่มต้น และไม่มีผู้ป่วยที่รอยโรคลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเริ่มการรักษาอายุตั้งแต่ 7 เดือนขึ้นไป พบว่าอายุที่เริ่มรักษาที่มากขึ้นทุก 1 เดือน จะทำให้ผลการรักษาที่ลดลงร้อยละ 10.2

จากรายงาน Leaute-Labreze และคณะในปี ค.ศ.2008⁽¹²⁾ ถึงประสิทธิภาพของ propranolol ในการรักษา IH ยากลุ่มนี้ก็ได้รับความนิยมในการนำมาใช้รักษา IH อย่างแพร่หลาย กลไกการออกฤทธิ์ของยายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกี่ยวกับ vasoconstriction

การยับยั้ง renin-angiotensin pathway และ angiogenesis รวมทั้งกระตุ้น apoptosis ของหลอดเลือด⁽¹³⁾ ก่อนการเริ่มยาควรทำการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยเฉพาะอัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือด ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ PHACES syndrome ควรได้รับการตรวจประเมินหาความผิดปกติของหัวใจและสมอง⁽¹³⁾ เช่น echocardiography, MRI/MRA ก่อนการให้ยา การเริ่มยาในเด็กเล็กกว่า 2 เดือนหรือเด็กที่คลอดก่อนกำหนด ควรพิจารณาเริ่มยาในโรงพยาบาล⁽¹⁴⁾

จากการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงจากการให้ยา propranolol ถึงแม้จะมีรายงานพบผลข้างเคียงของ propranolol ได้ ซึ่งเป็นผลจาก beta-blocker effects เช่น ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้า หลอดลมตีบ และภาวะน้ำตาลต่ำ⁽¹⁵⁾ จากการศึกษานี้ของ Sans และคณะ⁽⁵⁾ พบผลข้างเคียงที่พบมากที่สุดคือ ภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) เท่ากันกับภาวะกระสับกระส่าย (agitation) ร้อยละ 6.3 รองลงมาคือ ความดันโลหิตต่ำ หลอดลมตีบ ผื่นร่าย เหงื่อออก และปลายมือปลายเท้าเย็น เท่ากัน ร้อยละ 3.1 โดยสันนิษฐานว่าเกิดจากการที่ propranolol ซึ่งเป็น lipophilic molecule ทำให้สามารถผ่านเข้าสู่ blood brain barrier ได้ และสามารถออกฤทธิ์ต่อ beta-1 adrenergic blocking receptor ที่บริเวณ pineal gland ซึ่งมีส่วนสำคัญในการยับยั้งการสร้าง melatonin จึงมีผลทำให้ระดับ melatonin ลดลงจึงส่งผลต่อกระบวนการนอน การลดปริมาณยาลง ไม่รับประทานยาก่อนนอน ช่วยลดผลข้างเคียงจากการนอนหลับที่ผิดปกติได้^(16,17)

จากการศึกษาของ Yi Ji และคณะ⁽¹⁸⁾ การใช้ยา atenolol เทียบกับ propranolol พบว่าประสิทธิภาพในการรักษา IH ไม่แตกต่างกัน สามารถบริหารยาได้วันละครั้ง พบผลข้างเคียงการนอนไม่หลับและภาวะหลอดลมไวเกินน้อยกว่า propranolol เนื่องจาก atenolol เป็น hydrophilic beta-1 antagonist ส่งผลให้ยาผ่านเข้าสู่ blood brain barrier ลดลง

จากการศึกษาของ Léauté-Labrèze และคณะ⁽¹⁹⁾ พบว่าระยะเวลาการให้ยา propranolol 6 เดือนมีประสิทธิภาพในการรักษามากกว่าการให้ยาระยะเวลา 3 เดือน หลังจากหยุดยาพบว่ามีการกลับมาโตขึ้นของ IH ได้อีกร้อยละ 10-25 และสามารถพบได้ในรายที่ได้ยาระยะเวลามากกว่า 6 เดือน^(19,20) การศึกษา multicenter retrospective study พบความเสี่ยงในการกลับมาโตขึ้นของ IH มากขึ้นในผู้ป่วยที่หยุดยาก่อนอายุ 12 เดือน (โดยเฉพาะหยุดยาก่อนอายุ 9 เดือน) และความเสี่ยงในการกลับมาโตขึ้นของ IH ลดลงในรายที่หยุดยาเมื่ออายุ 12-15 เดือน ความเสี่ยงในการกลับมาโตขึ้นของ IH ในการศึกษาครั้งนี้คือ เนื้องอกที่อยู่ลึกและเพศหญิง⁽²⁰⁾ จากข้อมูลดังกล่าวผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำให้ยา propranolol ในการรักษา IH ผิวหนังจนกระทั่งผู้ป่วยอายุ 1 ปีขึ้นไปในการศึกษาในครั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายได้ยาจนกระทั่งอายุมากกว่า 1 ปีขึ้นไป จึงไม่พบว่ามีการกลับมาโตขึ้นของ IH

สรุป

propranolol ชนิดรับประทานในขนาด 2 mg/kg/day แบ่งให้ 12 ชั่วโมง เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษา IH ให้ผลการตอบสนองที่ดี มีผลข้างเคียงน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่เคยใช้ในอดีต สามารถใช้เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษา IH ที่ผิวหนังได้ ควรเริ่มให้ยารักษาตั้งแต่อายุน้อยจะทำให้ผลการรักษาที่เร็วกว่าการเริ่มรักษาเมื่ออายุมาก และทำให้เกิด residual skin change น้อยกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2019;143(1):e2018 3475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
2. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(1):120-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.024.
3. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014; 170(4):907-13. doi: 10.1111/bjd.12804.
4. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131(1):128-40. doi: 10.1542/peds.2012-1691.
5. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009;124(3):e423-31. doi: 10.1542/peds.2008-3458.
6. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 2011;147(12):1371-6. doi: 10.1001/archdermatol.2011.203.
7. Sethuraman G, Yenamandra VK, Gupta V. Management of infantile hemangiomas: current trends. *J Cutan Aesthet Surg* 2014; 7(2):75-85. doi: 10.4103/0974-2077.138324.
8. Techasatian L, Phukam N. Treatment Modalities and Outcomes of Infantile Hemangiomas at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2016;99 Suppl 5:S74-80.
9. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res* 2017;109(11):809-15. doi: 10.1002/bdr2.1023.
10. Callahan AB, Yoon MK. Infantile hemangiomas: A review. *Saudi J Ophthalmol* 2012;26(3): 283-91. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.05.004.
11. Ainipully AM, Narayanan SK, Vazhiyodan AP, Somnath P. Oral Propranolol in Infantile Hemangiomas: Analysis of Factors that Affect the Outcome. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2019;24(3):170-5. doi: 10.4103/jiaps. JIAPS_12_18.
12. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358(24):2649-51. doi: 10.1056/NEJMc0708819.
13. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics* 2010;126(2): e418-26. doi: 10.1542/peds.2009-3166.

14. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131(1):128-40. doi: 10.1542/peds.2012-1691.
15. Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2004;26(3):309-14. doi: 10.1016/j.jemermed.2003.11.015.
16. Prey S, Voisard JJ, Delarue A, Lebbe G, Taïeb A, Leaute-Labreze C, et al. Safety of Propranolol Therapy for Severe Infantile Hemangioma. *JAMA* 2016;315(4):413-5. doi: 10.1001/jama.2015.13969.
17. Stringari G, Barbato G, Zanzucchi M, Marchesi M, Cerasoli G, Tchana B, et al. Propranolol treatment for infantile hemangioma: a case series of sixty-two patients. *Pediatr Med Chir* 2016;38(2):113. doi: 10.4081/pmc.2016.113.
18. Ji Y, Chen S, Yang K, Zhang X, Zhou J, Li L, et al. Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants With Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147(7):599-607. doi: 10.1001/jamaoto.2021.0454.
19. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372(8):735-46. doi: 10.1056/NEJMoa1404710.
20. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, et al. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics* 2016;137(4):e20151754. doi: 10.1542/peds.2015-1754.