

Małgorzata Gromkowska<sup>1</sup>, Maciej Baglaj<sup>2</sup>,  
Wioletta Kucharska<sup>1</sup>

Received: 30.08.2011

Accepted: 15.09.2011

Published: 31.10.2011

## Zastosowanie propranololu w leczeniu naczynek u dzieci Treatment of haemangiomas in children with propranolol – a review

<sup>1</sup> I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Boznański

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Akademia Medyczna we Wrocławiu.

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Dariusz Patkowski

Adres do korespondencji: Dr n. med. Małgorzata Gromkowska, Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Hoene-Wrońskiego 13 C, 50-376 Wrocław, tel.: 71 770 30 97, faks: 71 328 12 06, e-mail: mgromkowska@op.pl  
*Praca finansowana ze środków własnych*

### Streszczenie

Naczyniaki to najczęstsze guzy okresu wczesnodziecięcego, odnotowywane u 10% niemowląt. Wykazują bardzo specyficzny przebieg kliniczny prowadzący do spontanicznej involucji guza u 76% dzieci do ukończenia 7. roku życia. Naczyniaki są nadal traktowane jako defekt czysto kosmetyczny, tzn. niewymagający interwencji leczniczej. Istnieje jednak znaczna grupa naczynek powodujących poważne zaburzenia czynnościowe – czy to wskutek powikłań, czy szczególnej lokalizacji – które mogą prowadzić do trwałego zniekształcenia. Naczyniaki powikłane owrzodzeniem lub krwawieniem, które zaburzają ważne funkcje życiowe oraz powodują trwałe, przewidywalne zniekształcenie, stanowią wskazanie do wczesnej interwencji medycznej. Zmiany te powinny być leczone jak najwcześniej, aby ograniczyć ich dalszy wzrost i zapobiec późniejszym komplikacjom. Sposób postępowania terapeutycznego uwarunkowany jest wieloma czynnikami, takimi jak wiek dziecka, lokalizacja guza naczyniowego, a także szybkość wzrostu naczyniaka. Leczenie chirurgiczne u niemowląt i dzieci ma ograniczone zastosowanie. Można rozważyć zabieg operacyjny w przypadku miejscowych powikłań, gdy wielkość naczyniaka umożliwia radykalną resekcję bez trwałych defektów, lub w usuwaniu zmian resztkowych bądź bliznowatych. Do niedawna sterydy były traktowane jako lek z wyboru w przypadku naczynek o powikłanym przebiegu lub groźących wystąpieniem poważnych zaburzeń czynnościowych. Miejscowa steroidoterapia jest wskazana przede wszystkim w naczynekach w okolicy oczu, nosa czy jamy ustnej. Obecnie to propranolol stał się najważniejszym lekiem stosowanym u dzieci wymagających aktywnego leczenia z powodu naczyniaka. W swojej pracy autorzy omawiają najważniejsze aspekty kliniczne zastosowania propranololu u dzieci z naczynekami.

**Słowa kluczowe:** naczyniak, niemowlę, dziecko, leczenie, propranolol

### Summary

Haemangiomas are the most common tumours of early childhood, affecting up to 10% of infants. Their natural history is very specific, leading to spontaneous resolution in 76% of patients by age of 7 year. Haemangiomas has been considered only a temporary cosmetic defect without an indication for any sort of treatment. On the other hand, many cases of haemangiomas leading to serious or deformity, due to particular location or caused complications. Haemangiomas, complicated by an ulceration or bleeding, interfering with vital function, or causing a visible or predictable disfigurement are an indication for an early treatment. Treatment of these haemangiomas should be initiated early to prevent further growth and related complications. The method choice depends on numerous factors as child's age, tumour localization or haemangiomas growth rate. In infants and children surgical treatment is of limited value. Such procedure could be considerate if tumour size allows to its complete resection or for removing of scars and another residual changes. Until recently steroids were the first-line in the treatment in children in complicated haemangiomas. Local steroid therapy is recommended in haemangiomas localized around eyes, nose and mouth. Actually it seems that propranolol plays a major role in treatment of haemangioma. The authors have focused in their review on clinical aspects of application of propranolol in children with haemangiomas presenting current treatment schedules and recommendations.

**Key words:** haemangioma, infant, child, treatment, propranolol

**N**aczyniak, należący do łagodnych guzów mezenchymalnych, histologicznie zbudowany jest z nieprawidłowo proliferujących komórek w obrębie śródbłonka naczyniowego<sup>(1)</sup>. Naczyniaka przez lata postrzegano jako „naznaczenie”, powstające wskutek przeżytych emocji, myśli, marzeń czy domniemyanych przewinień matki w czasie ciąży<sup>(2)</sup>.

Naczyniak jest guzem o dużej aktywności metabolicznej fibroblastów, makrofagów, a przede wszystkim komórek tłuszcznych i śródbłonka – w okresie jego wzrostu i zaniku tej aktywności, z apoptozą i stopniowym spłaszczeniem komórek śródbłonka – w okresie inwolucji<sup>(1,2)</sup>.

Naczyniak występuje u 5-10% niemowląt, niekiedy ujawnia się już w pierwszych tygodniach życia. Częściej występuje u wcześniaków (23%) niż dzieci donoszonych (10-12%). Naczyniaki krwionośne odnotowywane są częściej u dzieci rasy białej. Ponadtrzykrotnie częściej obserwowany jest u dziewcząt niż chłopców<sup>(3-5)</sup>. Często pojawia się w okresie noworodkowym jako niewielka bladorożowa plamka-kropka, szybko rosnąca w kolejnych tygodniach życia.

Obserwowany jest na ogół w obrębie skóry głowy i karku, rzadziej kończyn i tułowia, ale umiejscowiony może być również w narządach wewnętrznych układu oddechowego, pokarmowego, moczowego czy kanale słuchowym<sup>(2,6,7)</sup>. Naczyniak może występować jako guz pojedynczy lub mnogi, żywoczerwony lub sinofioletowy, dość miękki, płasko-wyniosły, nieostro odgraniczony od zdrowej tkanki<sup>(3,5,6,8)</sup>. Rozpoznanie naczyniaka na podstawie wywiadu i badania fizykalnego nie powinno nastręczać problemu, chociaż w niektórych przypadkach konieczne może się okazać wykonanie badań obrazowych. Biopsja guza, z uwagi na ryzyko masywnego krwawienia, nie jest powszechnie zalecana<sup>(8)</sup>.

W historii naturalnej naczyniaka wyróżnia się stadium proliferacji, czyli szybkiego rośnięcia – faza ta trwa mniej więcej do 8.-12. miesiąca życia (okres niemowlęcy), a nawet, według niektórych autorów, do 18. miesiąca życia<sup>(2,9)</sup>. Około 12. miesiąca życia wzrost naczyniaka staje się proporcjonalny do wzrostu dziecka i około 18.-24. miesiąca życia rozpoczyna się faza inwolucji. U części dzieci naczyniaki spontanicznie zanikają mniej więcej do 7. roku życia<sup>(2,5,6,9)</sup>.

W okresie progresji guza wzrasta między innymi aktywność zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF) oraz naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), co powoduje zwiększone namnażanie komórek śródbłonka i „wyniesienie” guza ponad powierzchnię skóry oraz pogłębienie jego koloru<sup>(2)</sup>. Przewratil i wsp.<sup>(10)</sup>, badając pacjentów z naczyniakami, stwierdzili istotnie większe stężenie VEGF w okresie proliferacji naczyniaka w porównaniu z pacjentami z naczyniakami w okresie inwolucji. VEGF ma skomplikowany i precyzyjny mechanizm regulujący jego ekspresję i sekrecję. Do induktorów zalicza się między innymi cytokiny, czynniki wzrostowe, prostaglandyny,

endotelinę 1, a także mutacje w onkogenach oraz w genach supresorowych<sup>(11)</sup>.

W okresie inwolucji komórki śródbłonka prezentują markery apoptozy. Jedną z hipotez wyjaśniających apoptozę komórek śródbłonka w kapilarach naczyniaka mówi o ekspresji międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej-1 (ICAM) na powierzchni, ale alternatywna hipoteza wskazuje na utratę czynników stymulujących, takich jak VEGF<sup>(12)</sup>.

Na skutek apoptozy komórek dochodzi do zmiany konsystencji i koloru guza. Naczyniak mięknie, jego powierzchnia blednie, matowieje i guz stopniowo zanika. Zarówno początek inwolucji guza, jak i szybkość tego procesu są trudne do przewidzenia. Całkowita regresja obserwowana jest mniej więcej u 60% pacjentów do 4. roku życia i 76% pacjentów w 7. roku życia<sup>(12)</sup>. U części pacjentów mogą jednak pozostać rezydualne zmiany na skórze pod postacią teleangiektazji, blizn, rozciągniętej skóry i nadmiaru tkanek, wymagające interwencji chirurgicznej lub laseroterapii<sup>(2,12)</sup>.

Według Wyrzykowskiego tylko około 40% naczyniaków zanika bez śladu lub z drobnymi pozostałościami akceptowalnymi pod względem kosmetycznym<sup>(2)</sup>. Większość naczyniaków z uwagi na tendencję do samoistnej regresji traktowana jest w sposób czysto kosmetyczny, tzn. uważa się, że nie wymagają leczenia. Dotyczy to zwłaszcza naczyniaków małych, wolno rosnących, niepowikłanych i znajdujących się w miejscach „ukrytych”. Jednak w sytuacjach klinicznych, gdy naczyniak upośledza prawidłowy rozwój dziecka i powoduje poważne zaburzenia czynnościowe, a nawet bezpośrednie zagrożenie życia, np. gdy rozrasta się w obrębie nosogardzieli i jamy ustnej, utrudniając oddychanie lub połykanie, gdy jest przyczyną niewydolności krążenia, dochodzi do martwicy, owrzodzenia, krwawienia lub jest przyczyną bólu, aby ograniczyć jego wzrost i zapobiec dalszym komplikacjom, podejmowana jest decyzja o leczeniu. Wskazaniami do aktywnego leczenia jest też szczególna lokalizacja zmiany (np. czubek nosa, szpary powiekowe, usta), w której może dojść do trwałego zniekształcenia i wystąpienia ważnego problemu estetycznego<sup>(2,3,13-15)</sup>.

Sposób postępowania terapeutycznego uwarunkowany jest wieloma czynnikami, takimi jak wiek dziecka, lokalizacja guza naczyniowego i wynikające z niej zaburzenia funkcjonalne, szybkość wzrostu naczyniaka czy też wystąpienie bezpośrednich powikłań. Do niedawna metodą leczniczą z wyboru u dzieci z aktywnymi naczyniakami była steroidoterapia. Znalazła ona początkowo zastosowanie w leczeniu zespołu Kasabacha-Merritta, a w latach 70. została wdrożona w leczeniu izolowanych naczyniaków krwionośnych. Powikłania ogólnej steroidoterapii skłoniły do zastosowania steroidów w postaci wstrzyknięć w obręb naczyniaków. Miejscowa steroidoterapia jest wskazana przede wszystkim w naczyniakach w okolicy oczu, nosa, jamy ustnej, zagrażających powi-

klaniami czynnościowymi. Do czasu wprowadzenia propranololu do praktyki klinicznej steroidy uznawane były za lek pierwszej linii w leczeniu naczynek, w przypadku gdy konieczny był aktywny sposób postępowania. Jednak w przypadku braku skuteczności steroidoterapii, zwłaszcza w rozległych naczynekach zagrażających życiu, wdrażano inne metody lecznicze, takie jak podawanie interferonu alfa, winkrystyny czy cyklofosfamidu. Leczenie chirurgiczne ma ograniczone zastosowanie. Można rozważyć zabieg operacyjny w przypadku miejscowych powikłań, gdy wielkość naczyniaka umożliwia radykalną resekcję bez trwałych defektów. Częściej leczenie chirurgiczne znajduje zastosowanie w usuwaniu zmian resztkowych lub bliznowatych obszarów skóry po involucji naczyniaka, zwłaszcza w okolicach ważnych z estetycznego punktu widzenia<sup>(2,13,15,16)</sup>.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne tworzą grupę leków powszechnie stosowaną we współczesnej farmakoterapii. Zostały wprowadzone przez Jamesa Blacka z Wielkiej Brytanii w latach 60. ubiegłego stulecia. Prototypowym lekiem blokującym receptory beta był propranolol. Propranolol, lek blokujący receptory beta i tym samym tłumiący wpływ amin katecholowych, to lek pierwszego wyboru w terapii wielu schorzeń, głównie układu sercowo-naczyniowego, szeroko stosowany w kardiologii we wszystkich grupach wiekowych. Ma zastosowanie w arytmii nadkomorowych i komorowych, szczególnie związanych z aminami katecholowymi lub niedokrwieniem mięśnia serca. Znajduje zastosowanie również w kardiomiopatiach, tachykardiach, omdleniach wazowagalnych i kardiodepresyjnych, nadciśnieniu tętniczym czy tętniaku rozwarstwiającym aorty, a u dzieci z sinicznymi wrodzonymi wadami serca – w zapobieganiu napadom anoksemicznym<sup>(17,18)</sup>.

Poza kardiologią stosowany jest na przykład w psychiatrii – w stanach niepokoju i lęku, w neurologii – w migrenie oraz w niektórych nowotworach, np. w *pheochromocytoma*<sup>(17)</sup>.

Propranolol to lek o wszechstronnym zastosowaniu, który nie jest jednak pozbawiony działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych zalicza się: bradyarytmie, hipotensję oraz nasilenie działania kardiodepresyjnego. Może nasilać skurcz oskrzeli, szczególnie u pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli, astmą oskrzelową czy objawami świszczącego oddechu w wywiadzie<sup>(13,19,20)</sup>.

Badania Sommers i Smith<sup>(21)</sup> na szczurach wykazały uszkodzenie komórek śródbłonna naczyń włosowatych oraz nabłonka oddechowego pęcherzyków płucnych (pneumocyty II) pod wpływem działania selektywnych i nieselektywnych beta-blokerów. Propranolol osłabia lipolizę, glikogenolizę oraz glukoneogenezę i może wywoływać hipoglikemię. Zagrożone tym powikłaniem są szczególnie noworodki w 1. tygodniu życia<sup>(22)</sup>. Działając na obwodowe naczynia krwionośne, odpowiada za zmianę zabarwienia oraz oziębienie kończyn. Przekraczając barierę krew-mózg, powoduje zmęczenie, depresję oraz zaburzenia snu<sup>(17,18)</sup>.

Zastosowanie propranololu w leczeniu naczynek ma bardzo krótką historię. Wszystko zaczęło się właściwie przypadkowo w szpitalu dziecięcym w Bordeaux we Francji. Pierwszy pacjent był leczony steroidami z powodu rozległego naczyniaka nosa. W trakcie terapii u dziecka doszło do rozwoju kardiomiopatii przerostowej i z tego powodu rozpoczęto leczenie propranololem. Po wdrożeniu tego leku z przyczyn kardiologicznych stwierdzono bardzo szybkie zmiany w obrębie naczyniaka. W ciągu zaledwie jednego dnia jego zabarwienie zmieniło się z żywczerwonego na purpurowe. W wieku 14 miesięcy naczyniak uległ całkowitemu spłaszczeniu. Pierwsze doniesienie ilustrujące praktyczny efekt propranololu w naczynekach zostało opublikowane w 2008 roku. Odtąd można mówić o nowej erze w leczeniu tych częstych guzów naczyniowych u dzieci. Propranolol stał się lekiem pierwszego rzutu w naczynekach wymagających aktywnego postępowania<sup>(22-24)</sup>. W ciągu 3 lat pojawiły się liczne doniesienia z różnych krajów ilustrujące praktyczne zastosowanie propranololu w leczeniu naczynek u najmłodszych dzieci.

Działanie terapeutyczne leku w terapii naczynek krwionośnych nie jest do końca wyjaśnione. Proponowany mechanizm działania propranololu ma być związany ze skurczem naczyń krwionośnych, ograniczeniem stanu stresu niedotlenieniowego związanego z nadregulacją HIF-1a<sup>(12,23)</sup>, zmniejszeniem ekspresji VEGF i bFGF poprzez blokowanie ścieżki sygnałowej kinazy białkowej aktywowanej RAF mitogenem oraz indukowaniem apoptozy komórek śródbłonna naczyniowego. Nie można jednak wykluczyć innych mechanizmów<sup>(9,12,24-26)</sup>.

Receptory beta-adrenergiczne odgrywają rolę w angiogenezie indukowanej stresem, aktywowanie tych receptorów powoduje również ekspresję między innymi genów czynników wzrostu i protoonkogenów. Propranolol blokuje aktywację tych receptorów oraz zapobiega uszkodzeniu DNA i transformacji komórek, odwracając działanie epinefryny i norepinefryny<sup>(26-28)</sup>.

Propranolol w leczeniu naczynek najczęściej proponowany jest w dawce 2 mg/kg/dobę, wzrastając w ciągu 48 godzin, od dawki 0,5 mg/kg do najlepiej tolerowanej, pod kontrolą glikemii i parametrów kardiologicznych, takich jak tętno i ciśnienie krwi. Należy również wykonywać zapisy elektrokardiograficzne oraz badanie echokardiograficzne<sup>(22,23,29,30)</sup>.

U noworodków, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii, dawki leku należy zwiększać wolniej, najlepiej w ciągu 3 dni, zaczynając od dawki startowej 0,17 mg/kg<sup>(29)</sup>.

Buckmiller i wsp. uważają, że ryzyko wystąpienia działań ubocznych związane jest z dawką propranololu większą od 2 g/kg/dobę<sup>(14)</sup>. Przy dawce 5 mg/kg/dobę, stosowanej w złożonych zaburzeniach rytmu serca, w przypadku pacjentów z naczyniakiem ryzyko powikłań wzrasta już na tyle, że należy ocenić stosunek zysków do strat<sup>(30)</sup>. Ponieważ nagle odstawienie propranololu może skutkować zaostre-

niem choroby niedokrwiennej serca<sup>(17)</sup>, Siegfried i wsp. proponują odstawianie leku w ciągu 2 tygodni<sup>(29)</sup>. Nadal nie ma rekomendacji dotyczących czasu leczenia propranololem. Mousa i wsp. zalecają stosowanie propranololu przez okres 4-6 miesięcy<sup>(25)</sup>. Uważa się, że w celu zapobieżenia zniekształceniom lub zaburzeniom funkcji można stosować propranolol w okresie wzrostu naczyńniaka, a więc w niemowlęctwie, czyli mniej więcej do 12. miesiąca życia. Czy w okresie inwolucji, szczególnie w przypadku trudnych lokalizacji, leczenie to również może być skuteczne? Wyniki leczenia propranololem w większości publikacji dotyczyły dzieci kilkutygodniowych czy kilkumiesięcznych<sup>(23-25)</sup>. Istnieją pojedyncze doniesienia o sukcesach leczenia propranololem dzieci starszych<sup>(9,31)</sup>. Można oczekiwać, że propranolol zastosowany po 1. roku życia przyspieszy zanik naczyńniaka, ale nie wpłynie na stopień rozciągnięcia tkanek i nadmiaru skóry, dlatego konieczna może być w kolejnym etapie leczenia interwencja chirurgiczna. Można mieć nadzieję, że kontynuacja badań w oparciu o większą i wiekowo zróżnicowaną grupę pacjentów pozwoli na opracowanie skutecznej i bezpiecznej terapii leczenia propranololem naczyńniaków u dzieci w różnych grupach wiekowych.

#### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Mulliken J.B., Głowacki J.: Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconstr. Surg.* 1982; 69: 412-422.
- Wyrzykowski D., Bukowski M., Jaśkiewicz J.: Guzy naczyniowe i wrodzone malformacje naczyniowe. *Cancer Surgery* 2009; 1: 1-18. Dostępny na: www.cancersugery.pl.
- Pierzchała E., Brzezińska-Wcisło L.: Naczyńniaki jamiste i malformacje naczyniowe u niemowląt. *Dermatol. Klin.* 2004; 6: 177-181.
- Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A. i wsp.: Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122: 360-367.
- Mrówka-Kata K., Namysłowski G., Lisowska G. i wsp.: Guzy szyi – klasyfikacja, diagnostyka, leczenie. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008; 2: 365-371.
- Pypno W.: Naczyńniak jamisty pęcherza moczowego u 10-letniego chłopca leczonego laserem ND:YAG. *Urol. Pol.* 1999; 52: 80-86.
- Hadasik D., Zaniewski M., Bierzyńska-Macyszyn G., Piekorz P.: Naczyńniak jamisty głowy trzustki. *Chirurgia Polska* 2005; 7: 287-291.
- Bilewicz R., Mackiewicz-Nartowicz H., Laskowska K.: Przyczynki do naczyńniaków krtani i gardła dolnego. *Otolaryngologia* 2008; 7: 148-152.
- Jadhav V.M., Tolat S.N.: Dramatic response of propranolol in hemangioma: report of two cases. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2010; 76: 691-694.
- Przewratil P., Sitkiewicz A., Wyka K., Andrzejewska E.: Serum levels of vascular endothelial growth factor and basic fibroblastic growth factor in children with hemangiomas and vascular malformations – preliminary report. *Pediatr. Dermatol.* 2009; 26: 399-404.
- Gruchlik A., Chodurek E., Domal-Kwiatkowska D., Z. Dzierżewicz: VEGF-A celem antyangiogennej terapii przeciwnowotworowej. *Postępy Biologii Komórki* 2007; 34: 557-580.
- Sans V., de la Roque E.D., Berge J. i wsp.: Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124: e423-e431.
- Li Y.C., McCahon E., Rowe N.A.: Successful treatment of infantile haemangiomas of the orbit with propranolol. *Clin. Experimental Ophthalmol.* 2010; 38: 554-559.
- Buckmiller L., Dyamenahalli U., Richter G.T.: Propranolol for airway hemangiomas: case report of novel treatment. *Laryngoscope* 2009; 119: 2051-2054.
- Wyrzykowski D., Chrzanoska B.: Anomalie naczyniowe powłok u noworodków i niemowląt – możliwości leczenia zabiegowego. *Przegl. Chir. Dziecięcej* 2008; 3: 43-52.
- Denoyelle F., Garabédian E.N.: Propranolol may become first-line treatment in obstructive subglottic infantile hemangiomas. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 142: 463-464.
- Opie L.H., Sonnenblick E.H., Frishman W.H. i wsp.: Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. W: Opie L.H. (red.): *Leki kardiologiczne*. Medyczna Agencja Wydawniczo-Informacyjna, Warszawa 1996: 13-52.
- Turska-Kmieć A.: Leczenie farmakologiczne zaburzeń rytmu serca u dzieci. W: Kubicka K., Bieganowska K. (red.): *Zaburzenia rytmu serca u dzieci*. PZWL, Warszawa 2001: 430-434.
- Buładak Ł., Duława A., Krysiak R., Okopień B.: Zastosowanie antagonistów receptora β-adrenergicznego u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pol. Merkur. Lekarski* 2008; 140: 121-124.
- Morrow D.A., Gerth B.J., Braunwald E.: Przewlekła choroba wieńcowa. W: Braunwald E. (red.): *Choroby serca*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007; 6: 1271-1272.
- Sommers Smith S.K., Smith D.M.: Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2002; 38: 298-304.
- Leaute-Labreze C., De la Roque D.E., Talieb A.: The author reply. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2846-2847.
- Denoyelle F., Laboulanger N., Enjolras O. i wsp.: Role of propranolol in the strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73: 1168-1172.
- Léauté-Labreze C., de la Roque D.E., Hubiche T. i wsp.: Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2649-2651.
- Mousa W., Kues K., Haas E. i wsp.: Successful treatment of a large hemangioma with propranolol. *J. German Society Dermatol. (JDDG)* 2010; 8: 184-186.
- Cichy B.: Propranolol w leczeniu naczyńniaków – stary lek, nowe zastosowanie i wiele wątpliwości. *Pediatr. Pol.* 2009; 84: 583-585.
- Flint M.S., Baum A., Chambrs W.H., Jenkins F.J.: Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 470-479.
- Charkoborty D., Sarkar C., Basu B. i wsp.: Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2009; 69: 3727-3730.
- Siegfried E.C., Keenan W.J., Al-Jureidini S.: More of propranolol for hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2846-2847.
- Lawley L.P., Siegfried E., Todd J.L.: Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr. Dermatol.* 2009; 26: 610-614.
- Chik K.K., Luk C.K., Chan H.B., Tan H.Y.: Use of propranolol in infantile haemangioma among Chinese children. *Hong Kong Med. J.* 2010; 16: 341-346.