

Ю.И. Кучеров<sup>1,2</sup>, Ю.В. Жиркова<sup>1,2</sup>, М.Г. Рехвишвили<sup>1</sup>, И.А. Михалев<sup>1</sup>, Л.Н. Москвитина<sup>1</sup>, Д.Л. Шипорев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Использование пропранолола для лечения осложненных форм гемангиомы у детей

### Контактная информация:

Кучеров Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии и реанимации новорожденных НИИ детской хирургии НЦЗД, профессор кафедры детской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-09-08, e-mail: ykucherov@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Инфантильные гемангиомы (ИГ) — наиболее распространенные опухоли, обнаруживаемые в раннем детстве, в том числе у 5–10% новорожденных. Несмотря на то, что при неосложненном течении болезни характерна спонтанная инволюция, ИГ требуют терапии с целью предотвращения обезображивания, функциональных нарушений или изъязвления. В 2008 г. был описан эффективный опыт лечения ИГ неселективным β-блокатором пропранололом. С этого момента было опубликовано более 200 статей, посвященных эффективности и безопасности β-блокаторов при лечении ИГ, а также оценке потенциальных побочных эффектов. В статье представлены литературные данные по оценке эффективности лечения гемангиом сложной локализации пропранололом на основании современных стандартов оказания медицинской помощи. Особое внимание уделено побочным эффектам, развивающимся при введении этого препарата. На основании результатов опубликованных научных работ β-блокаторы представляются весьма эффективными в лечении ИГ и имеют хороший профиль безопасности. Однако, для окончательного подтверждения данного мнения необходимо продолжить проведение клинических исследований, создать достаточную доказательную базу.

**Ключевые слова:** гемангиома, классификация, лечение, пропранолол, β-блокаторы, эффективность, безопасность, побочные эффекты, новорожденные.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 46–50)

### ВВЕДЕНИЕ

Гемангиомы — наиболее распространенные доброкачественные сосудистые опухоли, встречающиеся у 1,5–3% новорожденных и 10–12% детей первого года жизни [1–6]. Для гемангиом характерен быстрый рост в период новорожденности с последующим его замедлением и дальнейшей инволюцией после одного

года жизни [1, 3, 4, 6]. Гемангиомы особенно быстро растут в первые 3 мес жизни ребенка, причем у недоношенных — в 2–3 раза быстрее, чем у доношенных. При регрессии яркость гемангиомы уменьшается, на ней появляются участки беловатого цвета, прекращается периферический рост. Через 6–8 мес ангиома представляет гладкое невозвышающееся над кожей

Y.I. Kucherov<sup>1,2</sup>, Y.V. Zhirkova<sup>1,2</sup>, M.G. Rekhviashvili<sup>1</sup>, I.A. Mikhalev<sup>1</sup>, L.N. Moskvitina<sup>1</sup>, D.L. Shiporev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

## Use of Propranolol for Treating Complicated Hemangiomas in Children

Infantile hemangiomas (IHs) are the most common tumors detectable in infants, including 5–10% of the neonates. Despite the spontaneous involution characteristic of the uncomplicated course of the disease, IHs require therapy in order to prevent disfigurement, functional disorders and cankering. Effective experience of treating IHs with non-selective β-blocker propranolol was described in 2008. More than 200 articles on effectiveness and safety of β-blockers for IH treatment and assessment of potential side effects have been published since then. The article presents published data on the assessment of effectiveness of treating difficult to access hemangiomas with propranolol on the basis of the applicable standards of medical care rendering. Special attention is given to the side effects induced by administration of this drug. According to the results of the published scientific works, β-blockers appear to be rather effective for IH treatment and feature a high safety profile. However, it is necessary to continue clinical research and establish a sufficient evidence basis in order to definitively confirm this hypothesis.

**Key words:** hemangioma, classification, treatment, propranolol, β-blockers, effectiveness, safety, side effects, neonates.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 46–50)

беловато-розовое пятно, кожа над которым подвергается атрофии, а к 3–4-му году жизни остается небольшой депигментированный участок кожи [1–6].

Наиболее частой локализацией гемангиом является область головы и шеи, в связи с чем обуславливается выраженный косметический дефект, несмотря на небольшой процент занимаемой площади поверхности тела новорожденного. Кроме того, иногда ИГ склонны к дальнейшему росту. Гемангиомы в дальнейшем, по мере взросления ребенка, оказывают негативное влияние на его психозмоциональное состояние, что негативно сказывается на социальной адаптации, особенно если в патологический процесс вовлечены глаза, нос, уши и рот [1, 2, 4, 6–11]. При локализации гемангиом в области туловища, что встречается в 15% случаев, наибольший интерес для практических врачей представляет их расположение в области грудной железы и промежности. Примерно в 1% случаев ангиомы локализуются в области промежности и наружных половых органов. Особенностью течения гемангиом при данной локализации является их склонность к частому изъязвлению с сопутствующим воспалительным процессом.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Термин «ангиома» был впервые употреблен Р. Вирховым в XIX веке. Он описал гистологические характеристики сосудистых образований и на основе микроскопической картины капилляров сформулировал их классификацию: простые, кавернозные и рацемозные [12]. Однако, в клинической практике врача использование классификации, построенной исключительно на гистопатологической характеристике, не способствует правильной диагностике и выбору адекватного лечения детей с сосудистыми аномалиями.

В зарубежной литературе приводится классификация, основанная на физических характеристиках и клеточном строении, согласно которой сосудистые аномалии подразделяются на сосудистые опухоли, сосудистые мальформации с медленным потоком (капиллярные, венозные, лимфатические мальформации), сосудистые мальформации с быстрым потоком (артериовенозные фистулы, артериовенозные мальформации) и комбинированные сосудистые мальформации (синдром Клиппеля–Треноне, синдром Паркса–Вебера) [13].

Зарубежные авторы используют классификацию, предложенную Mulliken в 1996 г. и утвержденную Международным обществом по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) (табл. 1). В этой классификации сосудистые аномалии делятся на опухоли и мальформации по клеточным характеристикам и клиническому течению [14].

В нашей стране в клинической практике используется классификация, предложенная С. Д. Терновским в 1959 г., которая, по нашему мнению, является наиболее

рациональной и не утратившей практической значимости. В ней выделяют простые (находятся на поверхности кожи), кавернозные (располагаются под кожей), комбинированные (имеют кожную и подкожную части) и смешанные (состоят из различных тканей) гемангиомы.

Простые гемангиомы составляют до 71% их общего числа, кавернозные — до 7%, комбинированные — до 20%, смешанные — до 2%.

В современной литературе описаны различные методики лечения гемангиом, такие как химиотерапия с использованием препаратов винкристин и циклофосфамид [12–14], ингибиторов ангиогенеза (интерферон альфа2а [9, 15–17]), стероидов [15, 17], радио- [12, 18, 19] или криотерапии [13, 16, 20–22], терапевтической эмболизации [9, 16, 18, 23]; применение лазеров [5, 16]; радикальное хирургическое лечение [22, 24].

### СТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ

Методом лечения гемангиом сложной локализации до настоящего времени являлась гормональная терапия. При подборе больных для кортикостероидной терапии используют следующие критерии: сложная локализация, обширность поражения, быстрый рост гемангиомы и сочетанное поражение опухолью различных анатомических областей [10, 11]. Используют преднизолон в дозе 5–10 мг/кг в сут. Суточную дозу преднизолона в таблетках делят на 2 приема: в 6 ч утра ребенок получает 2/3 дозы, в 9 утра — 1/3 дозы. Лечение проводят по альтернирующей схеме, при которой препарат принимают через день без снижения дозировки. Продолжительность курса лечения — 28 дней. При необходимости через 6–8 нед курс лечения повторяют по той же методике [8, 12, 13].

Гормонотерапия является высокоэффективным методом (98%), однако желаемого косметического результата достичь практически невозможно. Только у 2% детей удается полностью вылечить ангиомы с помощью гормонотерапии [12, 13].

По опыту многих авторов, до применения пропранолола стероиды были терапией первой линии, но стероидная терапия имеет значительные побочные эффекты, развивая в первую очередь синдром гиперкортицизма, в том числе увеличение массы тела, гипертонию, угнетение функции надпочечников, гипергликемию, а также иммуносупрессию (что многих врачей заставляет необоснованно переносить даты отвода от плановой иммунизации), поведенческие изменения и задержку роста [8, 9, 12, 13, 15, 16, 18, 25–29].

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА

Свойство пропранолола угнетать рост гемангиом было открыто французским врачом Leaute-Labreze с коллегами из Детского госпиталя Бордо (Франция) в 2008 г. [30].

Данный эффект пропранолола был обнаружен у ребенка с ИГ на лице, получавшего стандартную на тот момент

Таблица 1. Классификация сосудистых аномалий по ISSVA

Сосудистые опухоли	Сосудистые мальформации
Инфантильные гемангиомы	Капиллярные
Врожденные гемангиомы	Венозные
«Пучковые» ангиомы	Лимфатические
Капошиформные гемангиоэндотелиомы	Артериовенозные
Веретеночелюточные гемангиоэндотелиомы	Смешанные формы

**Таблица 2.** Схема лечения пропранололом (модифицировано по Leaute-Labreze и соавт., 2008; Sans и соавт., 2009)

<b>Начало лечения в стационарных условиях (3–4 дня) с текущим контролем</b>
Предварительные исследования: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ, ТСГ, эхокардиография;</li> <li>• при подкожных гемангиомах — доплеровская сонография;</li> <li>• у детей с сегментарными гемангиомами лица/PHACE-синдромом — МРТ черепа</li> </ul>
Схема дозировки: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-й день — по 0,5 мг/кг веса в день;</li> <li>• 2-й день — по 1,0 мг/кг веса в день;</li> <li>• 3-й день — по 2,0 мг/кг веса в день (окончательная доза)</li> </ul>
Прием разделить на 3 равные дозы, принимать после еды
В фазе постепенного увеличения дозы после каждого приема тщательный контроль: <ul style="list-style-type: none"> <li>• артериального давления;</li> <li>• частоты сердечных сокращений;</li> <li>• глюкозы крови</li> </ul>
<b>Исследования в процессе терапии</b>
В первые 4 нед — еженедельно, затем каждые 2 нед — контроль сердечных сокращений и артериального давления
Каждые 4 нед — фотодокументация картины заболевания, при подкожных гемангиомах — доплеровская сонография
Каждые 4 нед — корректировка дозы в соответствии с массой тела
<b>Завершение терапии</b>
Продолжительность лечения — 6 мес, затем плавное окончание с еженедельным снижением приема вначале до двух доз, а затем до одной дозы в день

*Примечание.* ЭКГ — электрокардиограмма, ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин, МРТ — магнитно-резонансная томография.

гормональную терапию, на фоне которой развилось осложнение на сердце — обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, после чего был назначен неселективный β-адреноблокатор пропранолол. На следующий день после начала терапии гемангиома изменила цвет от интенсивного красного до фиолетового и стала более мягкой на ощупь. Курс лечения пропранололом составил 10 дней, на фоне которого ИГ практически полностью исчезла. Результаты наблюдений были опубликованы в *The New England Journal of Medicine* (табл. 2). По результатам применения пропранолола французскими врачами было констатировано четкое уменьшение сосудистого образования уже через 24 ч с дальнейшим регрессом в течение нескольких месяцев [30].

Описанный случай инициировал проведение ряда клинических исследований, результаты которых продемонстрировали высокую эффективность пропранолола в лечении гемангиом — быструю и значительную регрессию опухолей с минимальными побочными эффектами [6, 11, 19, 28–66].

На сегодняшний день существует несколько теорий, объясняющих механизм действия пропранолола. Предварительные исследования Storch и соавт. показали, что пропранолол препятствует нормальной работе эндотелиальных клеток, ингибирует процессы поддержания сосудистого тонуса, ангиогенеза и апоптоза [40]. Кроме того, эффект пропранолола при лечении гемангиом достигается за счет трех его фармакологических действий: вазоконстрикции, ингибирования ангиогенеза, индукции апоптоза [28, 31, 32, 41, 52].

Показаниями к назначению пропранолола являются гемангиомы, локализующиеся на лице; крупные сегментарные гемангиомы на туловище и конечностях; гемангиомы внутренних органов, лечение которых следует начинать еще в фазе пролиферации [6, 11, 28, 31, 33, 41, 44, 52, 58].

Пропранолол противопоказан недоношенным новорожденным в течение первых двух недель жизни; детям с врожденными пороками сердца, имеющим противопо-

казания к терапии β-блокаторами; новорожденным с эпизодами обструктивного бронхита и нарушением функции почек [28, 59]. Перед началом лечения ребенок должен пройти клиническое обследование, включающее эхо-, электрокардиографию, 48-часовой мониторинг витальных функций, уровня гликемии крови [6, 31, 33, 52].

Согласно действующим международным протоколам, стартовая доза пропранолола составляет от 0,5 до 3 мг/кг в сут, разделенных на 2 или 3 приема; в течение следующих 2 нед доза корректируется для достижения индивидуальной терапевтической дозы [6, 11, 28, 31, 33, 41]. В зависимости от возраста ребенка терапия пропранололом продолжается от 4 до 8 мес или до конца фазы пролиферации, то есть до полного разрешения патологического процесса [28, 33, 41, 52] (см. табл. 2).

На фоне приема пропранолола могут развиваться брадикардия, артериальная гипотензия, а также такие побочные эффекты, как бронхоспазм, свистящее дыхание, гипогликемия и электролитные нарушения [6, 11, 28, 33, 37, 40, 41, 52]. Возможны и неспецифические побочные эффекты, такие как нарушения сна, желудочно-кишечный дискомфорт [52]. В педиатрической практике известны факты случайного приема запредельных доз пропранолола. Так, прием 70 мг препарата двухлетним ребенком привел к сонливости, АВ-блокаде II степени и гипогликемии [66]. Прием 100 мг пропранолола 5-летним ребенком сопровождался сонливостью с бредом и галлюцинациями [67]. В то же время передозировка пропранолола 17-летней девушкой повлекла за собой остановку сердца, что потребовало 2-часовой сердечно-легочной реанимации и последующей баллонной внутриаортальной контрпульсацией для восстановления гемодинамики [68].

Помимо эффективности в лечении инфантильных гемангиом пропранолол показал минимальное токсическое действие, которое даже вызвало «парадигмы» в лечении гемангиом во всем мире. Однако мы должны учитывать тот факт, что, несмотря на многочисленные медицинские публикации в текстовой базе данных

PubMed по лечению пропранололом, препарат до сих пор используется в повседневной клинической практике без учета каких-либо стандартов медицинской помощи или четких рекомендаций [6, 28, 64]. Это означает, что на самом деле пропранолол еще находится в стадии клинических исследований и официально не прошел одобрение этического комитета как метод лечения гемангиом [11, 28, 39, 42, 47, 59, 64, 66, 69, 70].

Несмотря на то, что пропранолол зарекомендовал себя как препарат выбора для лечения гемангиом сложной локализации у детей, в настоящее время нет проспективных, контролируемых исследований, описывающих оптимальную дозу вводимого препарата и сведение к минимуму побочных эффектов [34]. Применение пропранолола у детей с различными синдромами, например РНАСЕ, увеличивает риск развития сердечно-легочных осложнений, таких как брадикардия, гипотония или бронхоспазм. Также группами пациентов с повышенным риском развития серьезных осложнений терапии пропранололом являются новорожденные с низкой массой тела; дети пониженного питания; дети, страдающие сахарным диабетом и электролитными нарушениями [29, 34, 40]. Массовое использование пропранолола в педиатрии непрофильными специалистами требует тщательного мониторинга. Возникает необходимость создания чет-

кого алгоритма наблюдения пациентов детским кардиологом для сведения к минимуму вероятности побочных эффектов препарата [34].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом большинство авторов приводят положительные результаты по лечению гемангиом с использованием пропранолола с низким процентом побочных эффектов. Пропранолол и другие  $\beta$ -блокаторы произвели революцию в лечении ИГ; изучение механизмов его действия привело к новому пониманию патофизиологии и лечения этого заболевания. Однако, несмотря на широкое использование пропранолола, нет общепринятых стандартов диагностики и профилактики осложнений, вызванных применением препарата у новорожденных с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы и синдромом РНАСЕ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить механизм его действия, определить и подтвердить оптимальную дозировку, продолжительность терапии, а также оценить риски и процент возникновения возможных осложнений.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kimmer M., Bettex M., Genton N., Stockmann M. Haut und Weichteile, Hamangiome, in *Kinderchirurgie Diagnostik, Indikation, Therapie, Prognose, Begrundet von M. Grob*. Georg Thieme. New York, NY, USA. 1982; ch. 9.4–9.7.
2. Finn M.C., Glowacki J., Mulliken B. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *Journal of Pediatric Surgery*. 1983; 18 (6): 894–900.
3. Schaarschmidt K., Willital H., Lehmann R.R. Tumorchirurgie, Hamangiome, in *Chirurgie im Kindesalter*, Spitta, Balingen, Germany. 2000. P. 956–965.
4. Puri P., Nemeth L., Prem P. Hemangiomas and vascular malformations, in *Newborn Surgery*, ch. 71. *Arnold Publisher, London, UK*. 2nd ed. 2003.
5. Poetke M., Berlien H.P. Laser treatment in hemangiomas and vascular malformations. *Medical Laser Application*. 2005; 20 (2): 95–102.
6. Hochman M., Adams D.M., Reeves T.D. Current knowledge and management of vascular anomalies I: Hemangiomas. *Facial Plastic Surgery*. JAMA. 2011; 13 (3): 145–151.
7. Dieterich-Miller C.A., Safford P.L. Psychosocial development of children with hemangiomas: home, school, health care collaboration. *Children's Health Care*. 1992; 21 (2): 84–89.
8. Achauer B.M., Chang C.J., Vander Kam V.M. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1997; 99 (5): 1301–1308.
9. Zide B.M., Glat P.M., Stile F.L., Longaker M.T. Vascular lip enlargement, part I: hemangiomas — tenets of therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1997; 100 (7): 1664–1673.
10. Tanner J.L., Dechert M.P., Frieden I.J. Growing up with a facial hemangioma: Parent and child coping and adaptation. *Pediatrics*. 1998; 101 (3): 446–452.
11. Restrepo R., Palani R., Cervantes L.F., Duarte A.M., Amjad I., Altman N.R. Hemangiomas revisited: the useful, the unusual and the new; part 2: Endangering hemangiomas and treatment. *Pediatric Radiology*. 2011; 41 (7): 905–915.
12. Grosfeld J.L., O'Neill J.A., Fonkalsrud J.E.W., Coran A.G. Pediatric surgery. In 2 v. ed. by Jay L. Grossfeld. 6th ed. *Philadelphia: Mosby Elsevier*. 2006; 2: 1141–2146.
13. Holcomb G.W. Ashcraft's Pediatric Surgery. George Whitfield Holcomb III, J. Patrick Murphy. 5th ed. *Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2010. 1101 p.
14. O'Neill J.A., Grosfeld J.L., Fonkalsrud J.E.W., Coran A.G. Pediatric surgery. *Philadelphia: Mosby Elsevier*. 2006; 2.
15. Schweiger-Kabesch A., Deml M., Kurnik K., Kammer B., Schmidt H., Hamangiome. Glukokortikoid und Interferontherapie. *Monatssch Kinderheilk*. 2004; 152: 29–37.
16. Ulrich H., Baumler W., Hohenleutner U., Landthaler M. Neodymium-YAG laser for hemangiomas and vascular malformations — long term results. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2005; 3 (6): 436–440.
17. Roganovic J. An update on the treatment of high-risk haemangiomas in infants. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 17 (2): 147.
18. Enjolras O., Riche M.C., Merland J.J., Escande J.P. Management of alarming hemangiomas in infancy: A review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990; 85 (4): 491–498.
19. Leaute-Labreze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile hemangioma: part II: Risks, complications and treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2011; 25: 1254–1260.
20. Cremer H., Djawari D. Zur Fruhtherapie der planen und planotuberosen Hamangiome mittels Kontaktkryochirurgie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1995; 143: 365–368.
21. Bause H. Kryotherapie lokalisierter klassischer Hamangiome. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2004; 152: 16–22.
22. Grantzow R. Chirurgische Therapie von Hamangiomen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2004; 152: 23–28.
23. Longacre J.J., Benton C., Unterthiner R.A. Treatment of facial hemangioma by intravascular embolization with silicone spheres. Case report. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1972; 50 (6): 618–621.
24. Wolff K.D., Holzle F., Eufinger H. Indikationen zur primaren operativen Therapie von Gefaßanomalien im Sauglingsalter. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. 2002; 6 (5): 303–308.
25. Brown S.H., Neerhout R.C., Fonkalsrud E.W. Prednisone therapy in the management of large hemangiomas in infants and children. *Surgery*. 1972; 71 (2): 168–173.
26. Apfelberg D.B., Maser M.R., White D.N., Lash H. A preliminary study of the combined effect of neodymium: YAG laser photocoagulation and direct steroid instillation in the treatment of capillary/cavernous hemangiomas of infancy. *Annals of Plastic Surgery*. 1989; 22 (2): 94–104.
27. Sadan N., Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *Journal of Pediatrics*. 1996; 128 (1): 141–146.
28. Weibel L. Propranolol — eine neue Therapie fur infantile Hamangiome. *Paediatrica*. 2009; 20 (2): 27–29.

29. Bertrand J., McCuaig C., Dubois J., Hatami A., Ondreichak S., Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective comparative study. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28 (6): 649–654.
30. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358 (24): 2649–2651.
31. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Taieb A. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359: 2846–2847.
32. Sans V., de la Roque E.D., Berge J. et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: Follow-up report. *Pediatrics*. 2009; 124 (3): 423–431.
33. Lawley L.P., Siegfried E., Todd J.L. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: Risks and recommendations. *Pediatric Dermatology*. 2009; 26 (5): 610–614.
34. Siegfried E.C., Keenan W.J., Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (26): 2846.
35. Buckmiller L.M., Munson P.D., Dyamenahalli U., Dai Y., Richter G.T. Propranolol for infantile hemangiomas: Early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope*. 2010; 120 (4): 676–681.
36. Holland K.E., Frieden I.J., Frommelt P.C., Mancini A.J., Wyatt D.B., Drolet A. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Archives of Dermatology*. 2010; 146 (7): 775–778.
37. Manunza F., Syed S., Laguda B. et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: A case series of 30 infants. *British Journal of Dermatology*. 2010; 162 (2): 466–468.
38. Naouri M., Schill T., Maruani A., Bross F., Lorette G., Rossler J. Successful treatment of ulcerated haemangioma with propranolol. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 24 (9): 1109–1112.
39. Pavlakovic H., Kietz S., Lauerer P., Zutt M., Lakomek M. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2010; 126 (6): 1589–1593.
40. Storch C.H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into themolecular mechanisms of action. *British Journal of Dermatology*. 2010; 163 (2): 269–274.
41. Zimmermann A.P., Wiegand S., Werner J.A., Eivazi B. Propranolol therapy for infantile hemangiomas: Review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010; 74 (4): 338–342.
42. Bagazgoitia L., Torrelo A., Lopez Gutierrez J.C. et al. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28 (2): 108–114.
43. Leaute-Labreze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I: Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2011; 25: 1245–1253.
44. de Graaf M., Breu J.M.P.Jr., Raphael M.F., Vos M., Breugem C.C., Pasmans S.G.M.A. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 65 (2): 320–327.
45. Eivazi B., Cremer H.J., Mangold C., Teymoortash A., Wiegand S., Werner J.A. Hemangiomas of the nasal tip: an approach to a therapeutic challenge. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011; 75 (3): 368–375.
46. Fuchsmann C., Quintal M.C., Giguere C. et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Archives of Otolaryngology, Head & Neck Surgery*. 2011; 137 (5): 471–478.
47. Love J.N., Sikka N. Are 1–2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *Journal of Emergency Medicine*. 2004; 26 (3): 309–314.
48. Janmohamed S.R., Madern G.C., de Laat P.C.J., Oranje A.P. Haemangioma of infancy: Two case reports with an overdose of propranolol. *Case Reports in Dermatology*. 2011; 3 (1): 18–21.
49. Kim L.H.C., Hogeling M., Wargon O., Jiwane A., Adams S. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011; 46 (4): 759–763.
50. Missoi T.G., Lueder G.T., Gilbertson K., Bayliss S.J. Oral propranolol for treatment of periocular infantile hemangiomas. *Archives of Ophthalmology*. 2011; 129 (7): 899–903.
51. Ni N., Guo S., Langer P. Current concepts in the management of periocular infantile (capillary) hemangioma. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2011; 22: 419–425.
52. Peridis S., Pilgrim G., Athanasopoulos I., Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011; 75 (4): 455–460.
53. Shayan Y.R., Prendiville J.S., Goldman R.D. Use of propranolol in treating hemangiomas. *Canadian Family Physician*. 2011; 57 (3): 302–303.
54. Schupp C.J., Kleber J.B., Gunther P., Holland-Cunz S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28 (6): 640–644.
55. Tan S.T., Itinteanga T., Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2011; 64 (3): 292–299.
56. Zaher H., Rasheed H., Hegazy R.A., Abdelhalim D.M., Gawdat H.I. Oral propranolol: An effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *European Journal of Dermatology*. 2011; 21 (4): 558–563.
57. Zvulunov A., McCuaig C., Frieden I.J. et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: A multicenter retrospective study. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28 (2): 94–98.
58. AWMF online: Leitlinien Register: 006/100, Entwicklungsstufe S 2 k aktueller Stand, Hamangiome im Sauglings und Kleinkindesalter, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie, und der Deutschen Gesellschaft für Mund, Kiefer, Gesichtschirurgie. 2012.
59. Bettloch-Mas I., Martinez-Miravete M.T., Lucas-Costa A., de Lara A.M., Selva-Otalauruchi J. Outpatient treatment of infantile hemangiomas with propranolol: A prospective study. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2012; 103: 806–815.
60. Georgountzou A., Karavitikis E., Klimentopoulou A., Xaidara A., Kakourou T. Propranolol treatment for severe infantile hemangiomas: A single centre 3-year experience. *Acta Paediatrica*. 2012; 101 (10): 469–474.
61. Hsu T.C., Wang J.D., Chen C.H. et al. Treatment with propranolol for infantile hemangioma in 13 Taiwanese newborns and young infants. *Pediatrics and Neonatology*. 2012; 53: 125–132.
62. Pierre Fabre Dermatology: Randomized controlled multidose multicentre adaptive phase II/III study in infants. Clinical trials gov. identifier: NCT0 01056341. 2012.
63. Vlastarakos P.V., Papacharalampous G.X., Chrysostomou M. et al. Review article: Propranolol is an effective treatment for airway hemangiomas: A critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2012; 32: 213–221.
64. Chen T.S., Eichenfield L.F., Friedlander S.F. Infantile hemangiomas: An update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2013; 131: 99–108.
65. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: Report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013; 131 (1): 128–140.
66. Hesse B., Pedersen J.T. Hypoglycaemia after propranolol in children. *Acta Med Scand*. 1973; 193: 551–2.
67. Eibs H.G., Oberdisse U., Brambach U. Intoxication by beta-blockers in children and adolescents (authors transl). *Monatschr Kinderheilkd*. 1982; 130 (5): 292–5.
68. Lane A.S., Woodward A.C., Goldman M.R. Massive propranolol overdose poorly responsive to pharmacologic therapy: use of the intra-aortic balloon pump. *Ann Emerg Med*. 1987; 16 (12): 1381–3.
69. Поляев Ю.А., Постников С.С., Мильников А.А., Гарбузов Р.В., Нарбутов А.Г., Шимановский Н.Л. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью пропранолола. *Международный медицинский журнал*. 2012; 2: 94–103.
70. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Гетман А.Н., Ивлева С.А., Рехвиашвили М.Г. Клинический случай лечения пропранололом гемангиомы печени у новорожденного. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 5–6: 81–85.