

Owrzodzenie po rozpoczęciu leczenia propranololem naczylniaka wczesnodziecięcego – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

The ulceration after initiation of the propranolol treatment in infantile haemangioma – case report and literature review

Agata Maria Kawalec-Rutkowska

Zakład Anatomii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole

Streszczenie

Wstęp. Naczylniak wczesnodziecięcy (ang. *infantile haemangioma*, IH) to najczęściej występujący łagodny guz naczyńnowy w populacji pediatrycznej. W jego leczeniu wskazane jest stosowanie doustne propranolu zarówno w postaciach powikłanych jak i z ryzykiem rozwoju powikłań. Powikłaniem, które może wystąpić na naczylniaku wczesnodziecięcym jest owrzodzenie. Czasami włączenie propranololu może także pogorszyć stan występującego już owrzodzenia. **Materiał i metody.** Niemowlę płci żeńskiej z dużym naczylniakiem wczesnodziecięcym prawej kończyny dolnej, u którego po konsultacji kardiologicznej rozpoczęto doustne leczenie propranololem. Dawkę leku stopniowo zwiększano do 3 mg/kg mc/24 h. Wkrótce po rozpoczęciu leczenia propranololem IH zmienił kolor i pojawiły się trzy punktowe owrzodzenia. **Wyniki.** Zastosowano leczenie miejscowe (higiena owrzodzeń z użyciem antyseptyków, maści antybiotykowe w fazie ropnej wydzieliny z owrzodzenia, następnie krem z witaminą A). Uzyskano całkowite wygojenie owrzodzeń. Kontynuowano leczenie doustne propranololem z poprawą kliniczną. **Wnioski.** Owrzodzenie IH może rozwinąć się po rozpoczęciu leczenia propranololem lub po zwiększeniu dawki leku. O ryzyku tego powikłania należy informować opiekunów dziecka, którzy powinni w takim przypadku skontaktować się z lekarzem. Owrzodzenie podczas terapii propranololem nie jest wskazaniem do przerwania podawania leku. (*Farm Współ* 2025; 18: 129-135) doi: 10.53139/FW.20251819

Słowa kluczowe: naczylniak wczesnodziecięcy, owrzodzenie, propranolol

Abstract

Introduction. Infantile haemangioma (IH) is the most common benign vascular tumor in the pediatric population. Oral propranolol is recommended for the treatment of complicated forms of IH and those with high risk of complications. One possible complication of IH is ulceration. In some cases, the initiation of propranolol treatment may worsen pre-existing ulceration. **Materials and Methods.** A female infant with a large infantile haemangioma of the right lower limb was started on oral propranolol following a cardiology consultation. The dose was gradually increased to 3 mg/kg/day. Shortly after starting propranolol treatment, the IH changed color and three pinpoint ulcerations appeared. **Results.** Local treatment was applied (ulcer hygiene with antiseptics, antibiotic ointments during the purulent phase, followed by a vitamin A cream). Complete healing of the ulcerations was achieved. Oral propranolol therapy was continued and the clinical improvement observed. **Conclusions.** Ulceration of IH may develop after initiating propranolol treatment or after increasing the drug dose. Caregivers should be informed about the risk of this complication and advised to contact a physician if it occurs. The presence of ulceration during propranolol therapy is not an indication to discontinue the treatment. (*Farm Współ* 2025; 18: 129-135) doi: 10.53139/FW.20251819

Keywords: infantile haemangioma, ulceration, propranolol

Wstęp

Naczyniak wczesnodziecięcy zgodnie z klasyfikacją ISSVA (ang. *International Society for the Study of Vascular Anomalies*) z 2025 roku jest zaliczany do guzów naczyńiowych [1]. To najczęściej występujący łagodny guz naczyńiowy odnotowywany u 2,5-6% dzieci [1,2]. Większość dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi nie wymaga leczenia, ponieważ w naturalnym przebiegu klinicznym po fazie proliferacji (pierwsze 4-6 miesięcy życia dziecka), guzy te wchodzą w fazę involucji (pomiędzy 2-gim a 5-tym rokiem życia) [1-4]. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów oraz „Rekomendacjami Polskiej Grupy ds. Naczyniaków i Malformacji Naczyńiowych (PaNaMa) Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (PTChD) w sprawie leczenia propranololem naczyniaków wczesnodziecięcych” terapia systemowa propranololem jest wskazana u dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi w fazie proliferacji [2-5]. Wśród wskazań do pilnego rozpoczęcia leczenia propranololem wymieniane są naczyniaki podgłośniowe (stanowiące zagrożenie ucisku na drogi oddechowe), duże lub wielogniskowe naczyniaki wątroby przed wystąpieniem objawów niewydolności krążenia lub ciasnoty brzusznej, naczyniaki zlokalizowane w bezpośrednim sąsiedztwie naturalnych otworów ciała i stanowiące zagrożenie dla funkcji poszczególnych układów i narządów, naczyniaki z owrzodzeniami i towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi, a także naczyniaki stanowiące wyraźny defekt estetyczny (których występowanie wiąże się z ryzykiem trwałego defektu estetycznego) [2]. Ponadto należy rozważyć wczesnego włączenie leczenia ze względu na podwyższone ryzyko powikłań u pacjentów z naczyniakami występującymi w okolicy otworów naturalnych ciała; palców dłoni i stóp, twarzy, szyi, okolicy piersiowej u dziewcząt, a także w okolicach stanowiących podwyższone ryzyko owrzodzenia (krocze, fałdy szyjne, pachowe i pachwinowe, zgięcia stawowe) [2,6]. Pomimo, że owrzodzenie jest wymieniane jako możliwe powikłanie istniejącego naczyniaka wczesnodziecięcego, to włączenie propranololu może także pogorszyć stan występującego już owrzodzenia [6-8].

Opis przypadku

U noworodka płci żeńskiej urodzonego (ciąża bliźniacza, poród przez cesarskie cięcie, 36 hbd) z masą ciała 2580g zdiagnozowano dużego naczyniaka wczesnodziecięcego kończyny dolnej prawej. Początkowo naczyniak był płaski, jednak zaczął rosnąć i miesiąc

po urodzeniu unosił się ponad powierzchnię otaczającej skóry (ryciny 1–2). Z uwagi na lokalizację oraz rozmiar zmiany dziecko zakwalifikowano do leczenia propranololem doustnie. Pacjentka była konsultowana kardiologicznie. Badanie echokardiograficzne serca nie wykazało nieprawidłowości, kardiolog nie stwierdził przeciwwskazań do podawania leku. W drugim miesiącu życia dziecka rozpoczęto podawanie doustne propranololu, stopniowo zwiększając dawkę od 1 mg/kg/dobę do 3 mg/kg/dobę. Wkrótce po rozpoczęciu leczenia propranololem naczyniak zmienił kolor (stał się bledszy), a w trzech miejscach pojawiły się owrzodzenia (rycina 3). Zastosowano leczenie miejscowe (higiena owrzodzeń z użyciem antyseptyków, maści antybiotykowe w fazie ropnej wydzieliny z owrzodzenia, następnie krem z witaminą A). Uzyskano całkowite wygojenie owrzodzeń (ryciny 4–5). Kontynuowano doustną terapię propranololem z poprawą kliniczną. Dziecko bardzo dobrze tolerowało leczenie. W czasie comiesięcznych kontroli lekarskich dawkę propranololu dostosowywano do masy ciała. Dziecko przyjmowało zwiększoną dawkę w gabinecie lekarskim, a następnie było poddane obserwacji. Podczas każdej wizyty monitorowano ciśnienie tętnicze, tętno i poziom glukozy we krwi uzyskując prawidłowe wartości tych parametrów. Po przyjęciu zwiększonej dawki propranololu obserwowano ochłodzenie palców rąk i stóp pacjentki. W ciągu kolejnych 10 miesięcy leczenia propranololem nie pojawiły się nowe owrzodzenia (rycina 6). Rodzice nie zgłaszali żadnych działań niepożądanych.



Rycina 1. Naczyniak wczesnodziecięcy przed rozpoczęciem doustnej terapii propranololem
Figure 1. The infantile haemangioma before the initiation of the oral propranolol therapy



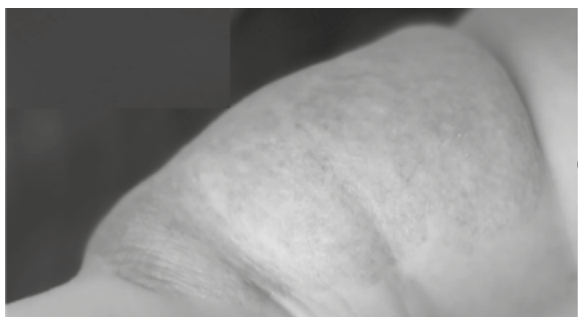
Rycina 2. Naczyniak wczesnodziecięcy przed rozpoczęciem doustnej terapii propranololem

Figure 2. The infantile haemangioma before the initiation of the oral propranolol therapy



Rycina 3. Naczyniak wczesnodziecięcy 10 dni po rozpoczęciu doustnej terapii propranololem

Figure 3. The infantile haemangioma 10 days after initiation of the oral propranolol therapy



Rycina 6. Naczyniak wczesnodziecięcy 10 miesięcy po rozpoczęciu doustnej terapii propranololem

Figure 6. The infantile haemangioma 10 months after initiation of the oral propranolol



Rycina 4. Naczyniak wczesnodziecięcy 10 tygodni po rozpoczęciu doustnej terapii propranololem

Figure 4. The infantile haemangioma 10 weeks after initiation of the oral propranolol therapy



Rycina 5. Naczyniak wczesnodziecięcy 5 miesięcy po rozpoczęciu doustnej terapii propranololem

Figure 5. The infantile haemangioma 5 months after initiation of the oral propranolol therapy

Dyskusja

Propranolol (nieselektywny beta-bloker) stosowany doustnie w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych jest uważany za lek bezpieczny i skuteczny [9,10]. Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za działanie jego w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych wymienia się miejscowe działanie hemodynamiczne – skurcz naczyń (wazokonstrykcja) w wyniku blokady receptorów beta-adrenergicznych i zmniejszenie przepływu krwi przez naczyniak, a także działanie przeciw angiogenne (zmniejszenie proliferacji komórek śródbłonna, neowaskularyzacji, tworzenia cewek naczyniowych, zmniejszenie wydzielania metaloproteiny macierzy (ang. *matrix metalloproteinase-9*, MMP-9). Ponadto dochodzi do indukcji apoptozy w komórkach śródbłonna kapilar i osłabienie szlaków sygnałowych VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) i bFGF (ang. *basic fibroblast growth factor*), procesu angiogenezy/prolifracji, wpływu na układ renina–angiotensyna [11,12]. Ji i wsp. sugerują, że działanie propranololu w naczynek wczesnodziecięcych prawdopodobnie wynika z współistnienia wielu mechanizmów [12].

Propranolol charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Rzadkie działania niepożądane leku obejmują objawową hipoglikemię, niedociśnienie, nadreaktywność oskrzeli, drgawki, zaparcia, niespokojny sen i uczucie zimnych kończyn [9,10]. Podczas jego stosowania w terapii naczyniaka wczesnodziecięcego może wystąpić pogorszenie/progresja owrzodzenia.

Meyer-Mueller i wsp. opisali przypadki 3 pacjentów, u których doszło do pogorszenia/progresji owrzodzenia po rozpoczęciu leczenia propranololem lub po zwiększeniu dawki leku [7]. Solman i wsp. przedstawili doświadczenia jednego ośrodka, analizując przypadki 250 pacjentów z naczynekami wczesnodziecięcymi leczonych propranololem. Pogorszenie owrzodzenia opisano u 4 pacjentów (1,6%), a działania niepożądane (świszczący oddech, pogorszenie owrzodzenia, zaburzenia snu, biegunka) wystąpiły u 15,2% pacjentów [13].

W badaniu kohortowym (1722 pacjentów) przeprowadzonym przez Fernández Faith i wsp. częstość występowania owrzodzeń w przebiegu naczyniaka wczesnodziecięcego wyniosła 11,4%; rzadziej niż w „erze przed stosowaniem beta-blokerów” – 15,8%. U 30 pacjentów (1,7%), którzy początkowo nie mieli owrzodzenia, rozwinęło się ono po rozpoczęciu leczenia beta-blokerami (23 pacjentów leczonych było

tymololem, 7 – propranololem). Owrzodzenia częściej występowały u pacjentów z naczynekami segmentarnymi; zlokalizowanymi w okolicy pieluszkowej; o rozmiarze większym niż 5 cm. Ponadto stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia owrzodzeń u pacjentów rasy czarnej, co Autorzy tłumaczyli barierami w dostępie do opieki medycznej, opóźnioną diagnozą, a tym samym późnym rozpoczęciem leczenia specjalistycznego [14].

Częstość występowania owrzodzeń u dzieci z naczynekami wczesnodziecięcymi jest zmienna. W retrospektywnej analizie pacjentów przeprowadzonej przez Socchi i wsp. owrzodzenie występowało u 11 z 94 pacjentów leczonych propranololem [15]. Warto podkreślić, że autorzy proponują, by u pacjentów z owrzodzeniem w obrębie naczyniaka wczesnodziecięcego rozpocząć leczenie według tzw. „szybkiego protokołu” (ang. *rapid initiation protocol*). Polega on na zwiększaniu dawki propranololu w warunkach szpitalnych w ciągu 48 godzin. Inaczej niż w standardowym protokole polegającym na stopniowym zwiększaniu dawki w warunkach ambulatoryjnych w ciągu 3 tygodni (ang. *conventional ambulatory 3-week titration phase protocol*) [15].

Martin i wsp., w retrospektywnej analizie przypadków stwierdzili występowanie owrzodzenia u 35,7% pacjentów, przy czym głębokie owrzodzenia – u 21,4%. Jednak należy podkreślić, że w opisywanej grupie propranolol w dawce 2 mg/kg/dobę zastosowano jedynie u 3 z 13 pacjentów (w dwóch przypadkach do leczenia owrzodzeń zmian w okolicy okołoodbytniczej i narządów płciowych, a w jednym przypadku u pacjenta z naczynekami wczesnodziecięcymi zlokalizowanym na twarzy). Odpowiedź na leczenie była szybsza w przypadku zmian owrzodzonych [16].

Pandey i wsp. przeprowadzili badanie prospektywne (lata 2016–2022) dzieci z objawowymi naczynekami wczesnodziecięcymi (owrzodzenia, krwawienia, ból, bliznowacenie), które otrzymywały doustnie propranolol (2 mg/kg/24 godziny w trzech dawkach podzielonych) w warunkach ambulatoryjnych. Owrzodzenie stanowiło wskazanie do leczenia propranololem podawanym doustnie w 17,8% przypadków, nie odnotowano jego pogorszenia w czasie terapii [17]. Poważne działania niepożądane rozwinęły się u 99 z 601 pacjentów, u których rozpoczęto leczenie propranololem (zostali oni wykluczeni z dalszej analizy), ale w tej grupie nie odnotowano przypadków owrzodzeń. U 21 pacjentów (4,2%), u których wystąpiła niechęć/

odmowa przyjmowania pokarmu i zdiagnozowano hipoglikemię, dawka propranololu została zmniejszona do 1 mg/kg przez dwa tygodnie, a następnie zwiększona do 2 mg/kg. Wśród innych działań niepożądanych wymieniono: nadmierny płacz i bezsenność (4,3%), biegunkę (2,3%), wysypkę (2,1%) oraz refluks żołądkowo-przełykowy (1,7%). U 4,7% dzieci wystąpiły działania niepożądane o nasileniu uniemożliwiającym kontynuację leczenia [17]. Na podstawie powyższych doniesień wydaje się, że pogłębienie się owrzodzenia rzadko prowadzi do przerwania terapii.

Wielu autorów podkreśla znaczenie informacji przekazywanych opiekunom dziecka, którzy powinni być świadomi ryzyka wystąpienia działań niepożądanych propranololu: bradykardia, niewydolność serca, niedociśnienie, zaburzenia przewodzenia w sercu, skurcz oskrzeli, obwodowe zwężenie naczyń, osłabienie i zmęczenie, zaburzenia snu oraz hipoglikemia) [13]. Jest to bardzo ważne, bo zaleca się, aby w przypadku wystąpienia działań niepożądanych natychmiast przerwali podawanie propranololu i skontaktowali się z lekarzem [13].

Skuteczność propranololu w leczeniu owrzodzonych naczynek wczesnodziecięcych była również przedmiotem badań. Autorzy zwracali szczególną uwagę na czas gojenia się owrzodzeń. W badaniu Ji i wsp. do całkowitego wygojenia owrzodzenia dochodziło w ciągu 0,5 do 10 tygodni od rozpoczęcia leczenia, średni czas wynosił 5,5 tygodnia, a średni całkowity czas trwania owrzodzenia wynosił 9,4 tygodnia. Całkowity czas występowania owrzodzenia wykazywał istotną dodatnią korelację z czasem trwania owrzodzenia przed rozpoczęciem leczenia, a czynnikami wpływającymi na czas gojenia były wielkość naczyniaka oraz rozmiar owrzodzenia [8]. Ji i wsp. sugerują, że propranolol wpływając na proliferację naczyniaka dziecięcego skraca czas trwania owrzodzenia [8].

Podobny związek między wielkością naczyniaka wczesnodziecięcego a czasem gojenia się owrzodzeń opisali Fernández Faith i wsp. [18]. Autorzy porównali naczyniaki o wielkości mniejszej lub równej 5 cm² i stwierdzili, że owrzodzenia naczynek wczesnodziecięcych większych niż 5 cm², a mniejszych lub równych 10 cm², goiły się o 29% dłużej. Owrzodzenia naczynek wczesnodziecięcych większych niż 10 cm², a mniejszych lub równych 50 cm², goiły się o 39% dłużej. Owrzodzenia naczynek wczesnodziecięcych większych niż 50 cm², a mniejszych lub równych 100 cm², goiły się o 60% dłużej. Nie stwierdzono istot-

nych różnic w czasie gojenia owrzodzeń naczynek wczesnodziecięcych mniejszych lub równych 5 cm² w porównaniu z bardzo dużymi naczyniakami (>100 cm²), co może wynikać z relatywnie małej liczby przypadków w grupie bardzo dużych guzów [18].

Ji i wsp. przeprowadzili prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z udziałem 377 pacjentów, w którym porównali wyniki leczenia propranololem i atenololem. Autorzy stwierdzili, że średni czas gojenia się owrzodzenia po rozpoczęciu leczenia wynosił 4,94 (± 2,16) tygodnia w grupie leczonych propranololem oraz 4,82 (± 1,75) tygodnia w grupie atenololem [10]. Tiwari i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 64 pacjentów z owrzodzeniami w obrębie naczynek wczesnodziecięcych zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi. Pacjentów podzielono na dwie grupy – pacjenci z grupy A otrzymywali doustnie propranolol w dawce 2 mg/kg/24 godziny w trzech podzielonych dawkach w trybie ambulatoryjnym, a pacjenci z grupy B otrzymywali doustnie ibuprofen w dawce 10 mg/kg co 8 godzin oraz paracetamol w dawce 16,2 mg/kg co 8 godzin. Średni czas gojenia się owrzodzeń w grupie A wynosił 17,93 ± 2,22 dnia, natomiast w grupie B — 27,71 ± 2,33 dnia. Nie stwierdzono istotnych różnic w skali odczuwanego bólu między badanymi grupami. Autorzy zasugerowali, że leczenie propranololem może również przyczyniać się do łagodzenia bólu związanego z owrzodzeniem [19].

Udokumentowano także skuteczność leczenia propranololem w przypadku naczynek wczesnodziecięcych o różnej lokalizacji anatomicznej – w obrębie pęcherza moczowego [20] czy podniebienia twardego [21].

Ponadto doniesienia literaturowe potwierdzają skuteczność propranololu w leczeniu owrzodzonych naczynek wczesnodziecięcych u pacjentów w różnym wieku. Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się po ukończeniu pierwszego miesiąca życia. Oksiuta i wsp. opisali leczenie propranololem szybko proliferujących naczynek u czterech noworodków. U trzech z nich zaobserwowano odpowiedź w postaci całkowitego ustąpienia zmian [22]. Z kolei Welfringer-Morin i wsp. opisali skuteczne leczenie propranololem owrzodzenia resztkowego naczyniaka wczesnodziecięcego u 16-latki [23]. Autorzy sugerują, że beta-blokery mogą wspomagać gojenie się przewlekłych owrzodzeń.

Powstanie owrzodzenia w obrębie naczyniaka wczesnodziecięcego wpływa negatywnie na ostateczny wynik leczenia propranololem, w tym estetykę wyglądu

Tabela I. Artykuły, w których opisano wystąpienie owrzodzenia po rozpoczęciu leczenia propranololem

Table I. The articles that reported the ulceration after the initiation of propranolol

	Autor	Typ artykułu	Grupa badana	Wyniki
1	Meyer-Mueller i wsp. [7]	Seria opisów przypadków	3 pacjentów	pogorszenie/progresja owrzodzenia po włączeniu propranololu lub zwiększeniu dawki propranololu u 3 pacjentów)
2	Fernández Faith i wsp. [14]	Badanie kohortowe	1722 pacjentów włączonych do badania; częstość występowania owrzodzenia: 11,4% (197 pacjentów)	rozwiniecie się owrzodzenia po rozpoczęciu terapii β-blokerem u 33 pacjentów (1,7%) (7 z nich było leczonych propranololem)
3	Solman i wsp. [13]	Retrospektywna analiza serii opisów przypadków; badanie jednoosrodkowe	250 pacjentów (wszyscy pacjenci pediatryczni z powikłanymi naczyniakami wczesnodziecięcymi leczeni propranololem); częstość występowania owrzodzenia: 30,4% (76 pacjentów)	pogorszenie owrzodzenia u 4 pacjentów (1,6%) leczonych propranololem

skóry po zakończeniu leczenia. W badaniu Hermansa i wsp. dermatolodzy i rodzice oceniali odległy efekt leczenia naczynek wczesnodziecięcych negatywnie w przypadkach, w których wystąpiło owrzodzenie, a także, u dzieci, u których rozpoczęto leczenie później, wyższą dawką skumulowaną oraz/lub z krótszym czasem obserwacji [24]. Z kolei wyniki badań Baselgi i wsp. wskazują, że doustny propranolol zmniejsza ryzyko wystąpienia zmian wymagających korekcji po wyleczonym naczyniaku wczesnodziejącym [25].

Postępowanie w przypadku owrzodzonych naczynek wczesnodziecięcych obejmuje leczenie przeciwbólowe, odpowiednią pielęgnację rany oraz antybiotykoterapię w przypadkach zakażeń wtórnych [14,18]. Zgodnie z doniesieniami Moodley i wsp. u pacjentów z owrzodzeniami naczynek wczesnodziecięcych, którzy odpowiedzieli na leczenie propranololem, można osiągnąć całkowite wygojenie przy stosowaniu podstawowych (niedyspecjalistycznych) opatrunków [26]. Fox i wsp. opisali 6 pacjentów z owrzodzeniami naczynek wczesnodziecięcych, których leczono propranololem i terapią podciśnieniową [27]. W przeszłości w leczeniu powikłanych naczynek wczesnodziecięcych stosowano kortykosteroidy. Obecnie ich użycie jest niezalecane z powodu działań niepożądanych i zwiększonego ryzyka zakażeń

[14]. U pacjentów z objawami infekcji stosuje się antybiotyki miejscowo i ogólnoustrojowo [14]. Xu i wsp. sugerują indywidualne podejście do leczenia pacjenta w zależności od wielkości, lokalizacji zmiany [28].

Podsumowanie

Owrzodzenie w obrębie naczyniaka wczesnodziecięcego może rozwinąć się po rozpoczęciu leczenia propranololem lub po zwiększeniu dawki leku. O ryzyku tego powikłania należy informować opiekunów dziecka, którzy powinni w takim przypadku skontaktować się z lekarzem. Owrrzodzenie podczas terapii propranololem nie jest wskazaniem do przerwania podawania leku.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Agata Kawalec-Rutkowska

Zakład Anatomii, Instytut Nauk Medycznych,

Uniwersytet Opolski

ul. Oleska 48, 45-052 Opole

☎ (+48 77) 452 74 45

✉ agata.kawalec@uni.opole.pl

Piśmiennictwo/References

1. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2025 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Available at "issva.org/classification" Access: 30.05.2025.

2. Bağlaj M, Apanasiewicz A, Babiak-Choroszczak L. et al. Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Naczyniaków i Malformacji Naczyniowych (PaNaMa) Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (PTChD) w sprawie leczenia propranololem naczyniaków wczesnodziecięcych. Recommendation of the Polish Hemangioma and Vascular Malformations. Group for propranolol treatment of infantile hemangiomas. *Standardy Medyczne Pediatria* 2018;15:909-15.
3. Martin K, Blei F, Chamlin SL, et al. Propranolol treatment of infantile hemangiomas: anticipatory guidance for parents and caretakers [published correction appears in *Pediatr Dermatol.* 2013;30(2):280. doi:10.1111/pde.12022.
4. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1):e20183475. doi:10.1542/peds.2018-3475.
5. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174(7):855-65. doi:10.1007/s00431-015-2570-0.
6. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet.* 2017; 1;390(10089):85-94. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
7. Meyer-Mueller C, Nicholson C, Polcari I, et al. Worsening ulceration of infantile hemangioma after initiation or escalation of propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(2):255-9. doi: 10.1111/pde.14933.
8. Ji Y, Yang K, Zhou J et al. Propranolol for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas: A prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(5):1149-51. doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.055.
9. Smithson SL, Rademaker M, Adams S et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol.* 2017;58(2):155-9. doi: 10.1111/ajd.12600.
10. Ji Y, Chen S, Yang K, 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.
11. Turhan AB, Bör Ö, Özdemir ZC. Treatment with propranolol for infantile hemangiomas: single-center experience. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15(3):296-302. doi:10.1111/jocd.12220.
12. Ji Y, Chen S, Xu C, et al. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):24-32. doi:10.1111/bjd.13388.
13. Solman L, Murabit A, Gnarr M, et al. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1132-6. doi:10.1136/archdischild-2014-306514.
14. Fernández Faith E, Shah SD, Braun M, et al. Incidence and clinical factors associated with ulceration in infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(2):414-20. doi:10.1016/j.jaad.2022.10.047.
15. Socchi F, Bigorre M, Normandin M, et al. Hemangioli in infantile haemangioma: A paediatric post-marketing surveillance drug study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(4):1970-80. doi:10.1111/bcp.14593.
16. Martin JM, Sanchez S, González V, et al. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: A retrospective case series. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):125-31. doi:10.1111/pde.13695.
17. Pandey V, Bera RN, Diwedi AND, et al. Color Doppler Ultrasound Indices as Predictors of Propranolol Response in Infantile Hemangioma: A Prospective Study. *Indian Pediatr.* 2024;61(3):237-42.
18. Fernández Faith E, Shah S, Witman PM, et al. Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Interventions for Ulceration in Patients With Infantile Hemangioma. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):566-72. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0469.
19. Tiwari P, Pandey V, Gangopadhyay AN, et al. Role of propranolol in ulcerated haemangioma of head and neck: a prospective comparative study. *Oral Maxillofac Surg.* 2016;20(1):73-7. doi:10.1007/s10006-015-0528-z.
20. Anwar T, Malm-Buatsi E. Propranolol as an effective therapy for infantile haemangioma of the urinary bladder. *BMJ Case Rep.* 2019;12(2):e226929. doi:10.1136/bcr-2018-226929.
21. Ishikawa K, Fujita M, Takeda T, et al. Ulcerated Infantile Hemangioma of the Hard Palate: Diagnostic Treatment With Oral Propranolol. *J Craniofac Surg.* 2020;31(6):e600-e602. doi:10.1097/SCS.0000000000006666.
22. Oksiuta M, Matuszczak E, Debek W, et al. Treatment of rapidly proliferating haemangiomas in newborns with propranolol and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):64-8. doi:10.3109/14767058.2014.986650.
23. Welfringer-Morin A, Fraitag S, Balguerie X, et al. Late ulceration of residual abortive infantile haemangioma: a rare complication. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):395-6. doi:10.1111/bjd.17717.
24. Hermans MM, Pasmans SGMA, De Graaf M, et al. Prognostic Factors for Long-term Aesthetic Outcome of Infantile Haemangioma Treated with Beta-blockers. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv5286. doi:10.2340/actadv.103.5286.
25. Baselga E, El Hachem M, Diociaiuti A, et al. Sequelae following infantile haemangiomas treated with propranolol. *Eur J Dermatol.* 2021;31(6):785-90. doi:10.1684/ejd.2021.4172.
26. Moodley ST, Hudson DA, Adams S, et al. Shouldn't Propranolol Be Used to Treat All Haemangiomas?. *Aesthetic Plast Surg.* 2015;39(6):963-7. doi:10.1007/s00266-015-0557-x.
27. Fox CM, Johnson B, Storey K, et al. Negative pressure wound therapy in the treatment of ulcerated infantile haemangioma. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(7):653-8. doi:10.1007/s00383-015-3716-x.
28. Xu MN, Zhang M, Xu Y, et al. Individualized Treatment for Infantile Hemangioma. *J Craniofac Surg.* 2018;29(7):1876-9. doi:10.1097/SCS.0000000000004745.