

# Inne oblicza propranololu, czyli plejotropowe działanie leku

## Another aspect of propranolol, i.e. the pleiotropic action of the drug

prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak<sup>1</sup>, mgr Oleg Burdzenia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kierownik Katedry Farmacji Stosowanej i Kierownik Zakładu Farmacji Aptecznej  
Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nr art. Lek.202209.05

■ **Słowa kluczowe:** propranolol, beta-blokery (LBA), terapia, plejotropia.

■ **Streszczenie:** Propranolol jest jednym z najwcześniej zsyntetyzowanych i wprowadzonych do obrotu leków z grupy beta-adrenolitycznych (beta-blokerów, LBA). Od ponad 50 lat jest szeroko stosowany w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Badania ostatnich lat pokazały znacznie szersze spektrum działania leku, wykazując efekt plejotropowy, co przedstawia artykuł.

■ **Keywords:** propranolol, beta-blockers (LBA), therapy, pleiotropic effect.

■ **Abstract:** Propranolol is one of the earliest synthesized and marketed beta-blockers (LBAs) and has been widely used in the treatment of cardiovascular conditions for over 50 years. Studies in recent years have shown a much wider spectrum of the drug's action, demonstrating a pleiotropic effect, as presented in the article.

### ■ Wprowadzenie

Tuż po zakończeniu II wojny światowej Raymond Perry Ahlquist badał działanie sympatykomimetyków na różny wpływ adrenaliny na poszczególne tkanki. Na tej podstawie zasugerował, że mogą istnieć dwa rodzaje receptorów dla adrenaliny, oznaczone jako: **α (alfa)** i **β (beta)**. Praca Ahlquista ukazała się w 1948 r. i przez wiele lat była zapomniana [1]. Dziesięć lat później Powell i Slater, badając dichloroizoprenalinę zsyntetyzowaną w laboratorium Eli Lilly jako lek do zastosowania w astmie, zauważyli, że związek ten wykazuje działanie blokujące receptory adrenergiczne w sercu [2]. Tę anomalię zaobserwował też James Black pracujący w zespole ICI. Zastąpienie atomów chloru pierścieniem aromatycznym dało blokadę receptorów β, jednak związek ten oka-

zał się rakotwórczy. Dopiero wprowadzenie dodatkowego wiązania eterowego doprowadziło do odkrycia propranololu, który został wprowadzony do lecznictwa w 1965 r. Odkrycie **propranololu** – antagonisty receptorów beta-adrenergicznych przez James Blacka pod koniec lat 60. było przełomem w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych. Za te prace James Black otrzymał Nagrodę Nobla w medycynie w 1988 r. [3].

Obecnie wyróżniamy 3 typy receptorów beta-adrenergicznych:

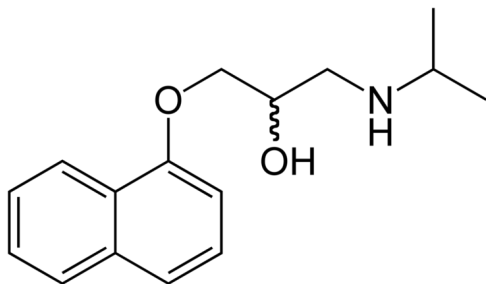
β<sub>1</sub> – występujące głównie w mięśniu sercowym; ich pobudzenie powoduje wzrost siły i częstotliwości skurczów mięśnia sercowego oraz aktywację lipazy lipoproteinowej;

β<sub>2</sub> – występujące w mięśniach gładkich; ich pobudzenie stymuluje rozkurcz mięśni gładkich

oskrzeli, naczyń krwionośnych, przewodu pokarmowego;

$\beta_3$  – występujące głównie w komórkach tkanki tłuszczowej, a ich pobudzenie powoduje nasilenie lipolizy.

Propranolol należy do grupy nieselektywnych  $\beta$ -blokerów receptorów adrenergicznych, a chemicznie jest to 1-isopropylamino-3-(1-naftyloksy-2-propanol). Jest stosowany w postaci chlorowodoru.



Rycina 1. Struktura propranololu

Propranolol jest mieszaną racemiczną dwóch enancjomerów, R(+) i S(-). Przy czym S-enancjomer jest około 100 razy aktywniejszy niż R(+)-enancjomer w blokowaniu receptorów adrenergicznych. Odziaływanie przeciwstawnego izomeru leku jest całkiem inne [4]. Oba enancjomery wywierają miejscowy efekt znieczulający poprzez blokowanie bramkowanych napięciem kanałów jonowych. Propranolol jest klasyfikowany jako kompetycyjny nieselektywny beta-bloker, który jest zdolny do przekraczania bariery krew-mózg i w ten sposób działa również na ośrodkowy układ nerwowy. Jest rozpuszczalny w lipidach, a ponadto wykazuje zdolność do blokowania kanałów sodowych. Jako nieselektywny antagonist receptorów  $\beta$ -adrenergicznych blokuje działanie adrenaliny i noradrenaliny zarówno receptorów  $\beta_1$ , jak i  $\beta_2$ -adrenergicznych. Wykazuje niewielką wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną.

Oprócz blokady receptorów adrenergicznych propranolol ma słabe działanie hamujące na transporter noradrenaliny. Dodatkowo propranolol może wykazywać działanie jako anta-

gonista niektórych receptorów serotoninowych, głównie 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>2B</sub>, co zostało wykorzystane w leczeniu migreny.

Po podaniu doustnym propranolol całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu u pacjentów na czczo występuje po 1–2 godzinach po podaniu. Około 90% dawki propranololu przyjętej doustnie ulega przemianom w wątrobie. Okres półtrwania wynosi 3 do 6 godzin. Propranolol ulega szybkiej dystrybucji w organizmie, szczególnie duże stężenia osiągając w płucach, wątrobie, nerkach, mózgu i w sercu. Stopień wiązania się z białkami osocza wynosi 80% do 95%.

Przez blokowanie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, propranolol hamuje efekty układu sympatycznego [5]. W związku z tym jako  $\beta$ -bloker propranolol jest rekomendowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dławicy piersiowej – poza postacią naczynioskurczową (Prinzmetal), w prewencji wtórnej i pierwotnej zawału serca u pacjentów z chorobą wieńcową, w kontroli nadkomorowych i komorowych typów zaburzeń rytmu serca [6].

### ■ Plejotropowe właściwości propranololu

Plejotropia jest zjawiskiem, w którym pojedynczy czynnik ma wpływ na dwie lub więcej odrębnych, często pozornie niepowiązanych ze sobą cech genotypowych, np. warunkowanie kilku cech przez pojedynczy gen. Molekularny mechanizm plejotropii polega na tym, że gen koduje lub pełni funkcję sygnałową dla wielu różnych komórek docelowych. Zjawisko to zaobserwowano u wielu organizmów: od bakterii, pierwotniaków, drożdży, roślin, owadów po ryby, ptaki i ssaki. Plejotropia jest zjawiskiem często występującym w świecie ożywionym, ale dotyczy także zjawisk fizykochemicznych, w tym także leków. Jednym z licznych przykładów jest omawiany w artykule propranolol, którego właściwości plejotropowe są poznawane przez ostatnie pół wieku, podobnie jak plejotropizm kwasu acetylosalicylowego – przez ponad już stulecie.

Oprócz wskazań w chorobach sercowo-naczyniowych propranolol znalazł szerokie zastosowanie również w innych schorzeniach [7].

## Inne wskazania propranololu

### Migrena (*migraena*)

Migrena jest chorobą przewlekłą, dotyczącą 2–3% ogólnej populacji, przy czym występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Zgodnie z aktualną klasyfikacją migrena przewlekła to ból głowy występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria.

Choroba może przebiegać z tzw. aurą lub bez. Migrena jest schorzeniem w znacznym stopniu ograniczającym codzienne funkcjonowanie. Poza typowymi lekami przeciwbólowymi często stosuje się leki zapobiegające napadom migreny. Jednym z takich leków, oprócz innych  $\beta$ -blokerów stosowanych profilaktycznie, jest propranolol. Propranolol działa efektywnie także w migrenach dziecięcych.

W randomizowanych badaniach porównawczych z podwójną ślepą próbą propranolol okazał się lepszym lekiem profilaktycznym w porównaniu do soli sodowej kwasu walproinowego [9].

Mechanizm działania przeciwmigrenowego  $\beta$ -blokerów nie został dotychczas ostatecznie wyjaśniony. Przyjmuje się, że wiąże się z hamowaniem uwalniania noradrenaliny w wyniku blokady presynaptycznych receptorów  $\beta$  oraz oddziaływaniem antyserotoninergicznym w ośrodkowym układzie nerwowym.

Najczęściej wykorzystywane w profilaktyce leczenia migreny są propranolol i metoprolol. Jednak podczas ich stosowania mogą występować typowe działania niepożądane  $\beta$ -blokerów, takie jak obniżenie ciśnienia, depresja, uczucie zmęczenia, nudności, bezsenność czy zawroty głowy [9,10].

### Drżenie samoistne (*essential tremor*)

Drżenie samoistne (ET, *essential tremor*) jest najczęstszym zaburzeniem ruchowym w populacji osób starszych. Przyczyna i dokładny patomecha-

nizm tego zaburzenia pozostają nieznanne. W konsekwencji tej choroby z biegiem czasu pogłębiają się niesprawność fizyczna i izolacja socjalna.

ET objawia się przede wszystkim drżeniem rąk, przedramion oraz głowy [11]. Wśród leków łagodzących objawy drżenia samoistnego należy wymienić primidon, propranolol oraz toksynę botulinową.

Skuteczność propranololu w leczeniu drżenia samoistnego była po raz pierwszy zgłoszona na początku lat 70. Propranolol w badaniach klinicznych przynosił poprawę u 40–50% pacjentów z ET, prowadząc do redukcji amplitudy drżenia, bez zmiany jego częstotliwości. Mechanizm jego działania w tej chorobie pozostaje niewyjaśniony. Jednak uważa się, że blokada obwodowych niesercowych beta-2 receptorów umieszczonych w mięśniach może odpowiadać za efekt drżenia samoistnego [12]. Optymalna dawka propranololu w drżeniu samoistnym to 240–320 mg na dobę. Podczas stosowania dużych dawek propranololu mogą wystąpić objawy uboczne, takie jak: hipotonia, bradykardia, uczucie zmęczenia, nudności, biegunki, wysypka, zaburzenia libido, zaburzenia nastroju.

Chociaż propranolol i primidon są podstawowymi lekami w leczeniu drżenia samoistnego, to jedynie propranolol jest zatwierdzony w USA przez Food and Drug Administration (FDA) do leczenia tej choroby.

### Lęk (*anxietas*)

Propranolol nie jest typowym lekiem przeciwłękowym, takim jak benzodiazepiny i ich pochodne czy selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI). Jednak już w latach 60. zainteresowano się zastosowaniem propranololu w psychiatrii. Wczesne badania wykazały jego skuteczność w łagodzeniu objawów ostrego lęku [38, 39, 40], jak też w przypadku sytuacji stresowych, takich jak stres spowodowany egzaminem, wystąpieniem publicznym czy lęk przed operacją chirurgiczną [13].

Zastosowanie propranololu jest związane z zahamowaniem fizycznych symptomów towa-

rzyszających lękwowi, które są spowodowane nadrenergiczną stymulacją, takich jak tachykardia, kołatanie serca, nadmierne pocenie czy drżenie. Ponadto propranolol okazał się pomocny w leczeniu zespołu stresu pourazowego (*Post-traumatic stress disorder*; PTSD – to zaburzenie psychiatryczne występujące u osób, które doświadczyły lub były świadkami traumatycznego zdarzenia). Wg badań Mahabir i wsp. propranolol nie tylko łagodzi nieprzyjemne wspomnienia związane z traumatycznymi wydarzeniami, ale również poprawia kognitywne funkcje u tych pacjentów [14].

### **Nadciśnienie wrotne** (*portal hypertension*)

Nadciśnienie wrotne określane jest jako stan, w którym ciśnienie krwi w żyłę wrotnej przekracza wartości fizjologiczne, tj. wyższe od 5 mmHg. Charakteryzuje je poszerzone i przepełnione naczynie krwionośne. Najczęstszą przyczyną występowania nadciśnienia wrotnego jest marskość wątroby, rzadziej choroby pasożytnicze, do których zalicza się m.in. schistosomatozę.

Żyłaki przełyku i żołądka są jednym z najważniejszych objawów nadciśnienia wrotnego, a krwawienie z pękniętych żyłaków przełyku jest najczęstszym, zagrażającym życiu powikłaniem marskości wątroby [15].

Leczenie nadciśnienia wrotnego polega na zastosowaniu nieselektywnych  $\beta$ -blokerów oraz endoskopowym zakładaniu podwiązek gumowych na żyłaki przełyku (EVL, *endoscopic variceal ligation*). Badania porównawcze wykazały, że obie metody są jednakowo skuteczne [16]. Ponieważ EVL jest metodą inwazyjną, a leczenie propranololem nie jest obciążone ryzykiem, dlatego często jest rozważane jako leczenie pierwszego rzutu. Niektóre z badań sugerują, że obniżenie ciśnienia wrotnego związane z zastosowaniem nieselektywnych  $\beta$ -blokerów, w tym propranololu, wpływa zarówno na zmniejszenie objętości wyrzutowej serca, jak i na skurcz tętniczek trzewnych spowodowany większą liczbą receptorów adrenergicznych a nad blokowanymi receptorami  $\beta_2$ . Połączenie tych zjawisk prowadzi do zmniejszenia objętości krwi

napływającej do układu wrotnego i obniżenia ciśnienia w żyłę wrotnej [17].

### **Nadczynność tarczycy** (*hyperthyreosis*)

W nadczynności tarczycy mamy do czynienia z podwyższonym poziomem hormonów tarczycy, co prowadzi do tachykardii, kołatania serca, drżenia i lęku. Propranolol jest szeroko stosowany w celu zahamowania tych efektów związanych z pobudzeniem beta-adrenergicznym wynikającym ze schorzenia. Dodatkową zaletą propranololu jest obniżenie obwodowej przemiany tyroksyny do trójjodotyroniny, która jest biologicznie aktywnym hormonem [18].

### **Guz chromochłonny** (*phaeochromocytoma*)

Guz chromochłonny nadnerczy jest nowotworem występującym w nadnerczach, powstającym z komórek chromochłonnych. W jego wyniku następuje nadmierna produkcja i uwalnianie katecholamin. Choroba ta występuje najczęściej po 40. roku życia i może charakteryzować się kołataniami serca lub napadowym nadciśnieniem tętniczym. Podstawową metodą jest leczenie operacyjne. Jednak jest ono obciążone dużym ryzykiem ze względu na komplikacje sercowe związane z uwalnianiem dużych ilości katecholamin. Dlatego prewencyjnie podaje się leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, takie jak fenoksybenzamina i beta-blokery, w tym propranolol, co zapobiega takim komplikacjom [19].

### **Naczyniaki wczesnodziecięce** (*haemangioma*)

Naczyniaki wczesnodziecięce (łac. *haemangioma*, ang. *infantile haemangioma*, IH) są dość powszechnymi guzami spotykanymi u dzieci. Występują u około 5% niemowląt, najczęściej u wcześniaków, częściej u dziewczynek niż chłopców. Są to guzy łagodne, chociaż mogą prowadzić do owrzodzeń oraz bólów i stanów zapalnych. Ten rodzaj guzów pojawia się po kilku pierwszych tygodniach życia, osiągając maksymalny rozmiar między 3. a 5. m.ż. W większości

przypadków są zlokalizowane na głowie.

W 2008 r. francuscy badacze zauważyli, że propranolol przyspiesza zdrowienie w przypadku naczynek niemowlęcych; wkrótce został wprowadzony do lecznictwa. Dalsze badania wykazały, że propranolol jest efektywnym i bezpiecznym lekiem w tym wskazaniu [20,21]. W leczeniu naczynek wczesnodziecięcych stosuje się  $\beta$ -blokery lub glikokortykosteroidy. Skuteczność  $\beta$ -blokerów w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych spowodowała, że w 2014 r. FDA zarejestrowała dla propranololu IH jako jedno ze wskazań do jego stosowania. Postuluje się wiele możliwych mechanizmów działania propranololu, głównie opartych na zwężeniu naczyń (*vasoconstriction*) i zmniejszeniu angiogenezy poprzez zahamowanie zarówno czynnika wzrostu śródbłoka naczyniowego (VEGF), jak i podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów. Dodatkowo, propranolol stymuluje apoptozę komórek śródbłoka [22]. W Polsce propranolol w formie roztworu jest dostępny pod nazwą Hemangirol [23].

## Autyzm

Autyzm jest złożonym zaburzeniem rozwoju i funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Cechą charakterystyczną są zakłócenia zdolności komunikowania uczuć i budowania relacji interpersonalnych, stereotypowość zachowań oraz trudności z integracją wrażeń zmysłowych.

W ostatnich latach ukazało się wiele prac na temat leczenia autyzmu z wykorzystaniem propranololu. W jednej z prac przeglądowych autorzy zwracają uwagę, że propranolol jest obiecującym lekiem dla tych zaburzeń oraz zwiększa możliwości poznawcze w autyzmie [28]. Badania kliniczne związane z wykorzystaniem propranololu w leczeniu autyzmu są na etapie drugiej fazy [29].

## Nowotwory

### Odległe przerzuty raka piersi

Według wyników najnowszego badania klinicznego zaprezentowanego na European Breast Cancer Conference w Barcelonie przyjmowanie

beta-blokerów zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w grupie pacjentek z rakiem piersi. Eksperyment prowadzony przez dr Des Powe z Nottingham University Hospital NHS Trust's Queen's Medical Centre wykazał zarówno zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów odległych, jak i wzrost odsetka przeżyć pięcioletnich w grupie pacjentek przyjmujących beta-blokery.

### Inne nowotwory

Badania przeprowadzone na Tajwanie na grupie 24 238 pacjentów leczonych propranololem wykazały, że liczba przypadków nowotworów w tej grupie była niższa. W podsumowaniu badań autorzy stwierdzili, że propranolol może zmniejszać częściowo ryzyko nowotworów głowy i szyi, przełyku, żołądka, jelit, a także prostaty. W wymienionych rodzajach nowotworów propranolol wykazywał działanie protekcyjne u pacjentów stosujących ten lek ponad 1000 dni. Jednak dalsze badania w tym przypadku są konieczne [24].

Również inne prace z ostatnich lat ujawniają, że propranolol może hamować wzrost nowotworów przewodu pokarmowego. Może to oznaczać, że propranolol odgrywa istotną rolę w leczeniu nowotworów, co stwarza nowe możliwości stosowania tego starego leku [25,26].

### Bezpieczeństwo stosowania

Wiele badań potwierdza, że propranolol jest dobrze tolerowany nawet w wysokich dawkach. Działania niepożądane występujące ze strony układu sercowo-naczyniowego są minimalne. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest zmęczenie, w tym osłabienie mięśni zgłaszane w 3–5% przypadków.

W charakterystyce produktu leczniczego wymienione są takie działania niepożądane, jak:

- zaburzenie ze strony układu pokarmowego,
- bradykardia,
- obniżenie ciśnienia,
- hipoglikemia,
- zaburzenia snu (występują rzadko) [6,27].

Możliwość stosowania propranololu u niemowląt od 5. miesiąca życia (Hemangioli) świadczy o tym, że jest on lekiem bezpiecznym także u małych dzieci [23].

## Podsumowanie

Bardzo częstym zjawiskiem jest występowanie plejotropii, czyli działania jednego składnika chemicznego na wiele różnych dróg metabolicznych. Plejotropia obejmuje także całą materiężywioną. Dla nas istotna jest plejotropia leków na organizm człowieka.

Jako przykład w artykule omówiono propranolol, którego właściwości plejotropowe poznawane są stopniowo w ciągu ponad 50 lat od jego wprowadzenia do obrotu leczniczego. © P

Nadesłano: 12-09-2022

Adres do korespondencji: redakcja@lekwypolsce.pl

## Piśmiennictwo:

- Ahlquist RP (June 1948). „A study of the adrenotropic receptors”. *The American Journal of Physiology*. 153 (3): 586–600.
- C. E. Powell, I. H. Slater, Lester LeCompte Jr. and James E. Waddell *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* April 1958, 122 (4) 480-488.
- 1.Stapleton MP. Sir James black and propranolol. The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. *Tex Heart Inst J*. 1997;24:336–42.
- A. M. BARRETT AND VALERIE A. CULLUM, The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias, *Br. J. Pharmac.* (1968), 34, 43-55.
- Routledge PA, Shand DG. *Clinical pharmacokinetics of propranolol*. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:73-90.
- ChPl. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_PROPRANOLOL\\_WZF\\_tab.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PROPRANOLOL_WZF_tab.pdf)
- A. V. Srinivasan, „Propranolol: A 50-Year Historical Perspective” *Annals of Indian Academy of Neurology*. Volume 22. Issue 1 January-March 2019.
- <https://pulsmedycyny.pl/migrena-nowe-mozliwosci-leczenia-964056>
- Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2010;12:269-75.
- M. K. Owecki, M. Łukasik, W.Kozubski, WSPÓŁCZESNE ZASADY FARMAKOTERAPII MIGRENY, *Nowiny Lekarskie* 2011, 80, 2, 116–125.
- Mariusz Siemiński1,Walenty M. Nyka1,Anna Nitka-Siemińska, Drżenie samoistne, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2007, tom 1, nr 3, 250–254
- Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. *Pharmacotherapy of essential tremor*. *J Cent Nerv Syst Dis* 2013;5:43-55.
- Żaneta Brudkowska, Małgorzata Tomczyk, Katarzyna Jusiak, Hanna Karakuła-Juchnowicz, Ewa Rudnicka-Drożak The role of beta-adrenolytic drugs in treating anxiety disorders, *Curr Probl Psychiatry* 2018; 19(3):209-224.
- Mahabir M, Ashbaugh AR, Saumier D, Tremblay J. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2016;192:98-103.
- KRZYSZTOF KRAUSE, KRZYSZTOF SIMON, Endoskopowa profilaktyka pierwotna i wtórna krwawień z żyłaków przełyku, *Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 5, 825–832.
- Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranololin preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portalhypertension. *Gastroenterology* 2010;139:1238-45.
- Miñano C, Garcia-Tsao G. *Clinical pharmacology of portal hypertension*. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:681-95.
- Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 1991;1:273-7.

- Mihai R, Sadler GP, Bridge H. Adrenergic blockade with phenoxybenzamine and propranolol in a cohort of 60 patients undergoing surgery for pheochromocytoma. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:508-10.
- Itinteang T, Chudakova DA, Dunne JC, Davis PF, Tan ST. Expression of cathepsins B, D, and G in infantile hemangioma. *Front Surg*. 2015;2:26.
- Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:182–91.
- Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:51-58.
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemangioli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemangioli-epar-product-information_pl.pdf).
- Ping-Ying Chang, MD, Wen-Yen Huang, MD, Cheng-Li Lin, MSc, Tzu-Chuan Huang, MD, Yi-Ying Wu, MD, Jia-Hong Chen, MD, and Chia-Hung Kao, MD, Propranolol Reduces Cancer Risk, *Medicine* Volume 94, Number 27, July 2015.
- Qian Hu et al. Clinical Use of Propranolol Reduces Biomarkers of Proliferation in Gastric Cancer. *Front. Oncol.*, 26 April 2021 <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.628613>.
- Peixoto R, Pereira M, Oliveira M, Beta-Blockers and Cancer: Where Are We?, *Pharmaceuticals* 2020, 13, 105; doi:10.3390/ph13060105.
- Eric B. London, MD, J. Helen Yoo, PhD, Eric D. Fethke, MD, and Barbie Zimmerman-Bier, MD, The Safety and Effectiveness of High-Dose Propranolol as a Treatment for Challenging Behaviors in Individuals With Autism Spectrum Disorders, *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Volume 40, Number 2.
- Ilyas Sagar-Ouriaghli, Kate Lievesley, Paramala J Santosh, propranolol for treating emotional, behavioural, autonomic dysregulation in children and adolescents with autism spectrum disorders, *J Psychopharmacol* 2018 Jun;32(6):641-653.
- Propranolol for Challenging Behaviors in Autism <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047355>.