Опыт применения атенолола у новорожденных с тетрадой Фалло

Масленникова И.Н.¹,
Бокерия Е.Л.^{1, 2},
Дегтярев Д.Н.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

В статье приведен опыт использования препарата группы β -адреноблокаторов атенолол у новорожденных с врожденным пороком сердца – тетрадой Фалло. У 5 детей, находившихся в отделении патологии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с пренатально установленным и верифицированным в 1-е сутки жизни диагнозом «тетрада Фалло», с клиническими проявлениями в виде эпизодов десатурации и цианозом, в терапию был добавлен препарат группы β -адреноблокаторов атенолол в дозе 0,5–1,5 мг/кг в сутки. В 4 из 5 случаев на фоне приема атенолола отмечалась положительная динамика в виде снижения степени гипертрофии выводного отдела правого желудочка, что клинически отразилось урежением/исчезновением эпизодов десатурации. У 1 ребенка отмечали нарастание цианоза и отсутствие положительной динамики по данным эхокардиографии, вследствие чего на 11-е сутки жизни ребенок был переведен в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России для оперативной коррекции порока. Побочные эффекты от приема атенолола за время наблюдения у детей не отмечались. Полученные нами результаты показывают возможность и целесообразность использования β -адреноблокаторов у новорожденных с тетрадой Фалло, имеющих выраженную гипертрофию выводного отдела правого желудочка, с клиническими проявлениями в виде цианоза кожных покровов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Масленникова И.Н., Бокерия Е.Л., Дегтярев Д.Н. Опыт применения атенолола у новорожденных с тетрадой Фалло // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 1. С. 67–71. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-1-67-71

Статья поступила в редакцию 02.12.2019. **Принята в печать** 12.02.2020.

Ключевые слова:

тетрада Фалло, β -блокаторы, атенолол, гипертрофия, сердечная недостаточность, новорожденные

The experience of using the atenolol at newborns with tetralogy of Fallot

Maslennikova I.N.¹, Bockeriya E.L.^{1, 2},
Degtyarev D.N.^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University, 119991, Moscow, Russian Federation

² V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

We performed the analysis of an experience of the beta-blocker Atenolol for newborns in the tetralogy of Fallot and right ventricle hypertrophy. We observed five newborns with tetralogy of Fallot when Atenolol was started in the dose of 0.5–1.5 mg/kg/day. The congenital heart disease was diagnosed prenatally, and clinical manifestations as episodes of desaturation and cyanosis were presented.

Results. The hypertrophy of the right ventricle and desaturation episodes have significantly decreased in the therapy of Atenolol. Nevertheless, we have not seen the efficacy of the medication in one case.

Conclusion. We presented the possibility and safeness of the beta-blocker Atenolol in newborns with tetralogy of Fallot and severe hypertrophy of the right ventricle. There were not observed any side effects of the therapy of Atenolol.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Maslennikova I.N., Bockeriya E.L., Degtyarev D.N. The experience of using the atenolol at newborns with tetralogy of Fallot. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (1): 67–71. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-1-67-71 (in Russian)

Received 02.12.2019. **Accepted** 12.02.2020.

Keywords:

tetralogy of Fallot, beta-blocker, Atenolol, right ventricle hypertrophy, newborns

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются лидирующей группой среди всех пороков развития, выявляемых у новорожденных, они наиболее часто приводят к инвалидизации или смерти ребенка [1–3]. Частота встречаемости ВПС в среднем составляет 8 случаев на 1000 новорожденных [4].

Среди всех пороков сердца тетрада Фалло (ТФ) по частоте встречаемости занимает одно из ведущих мест, составляя от 7 до 10% всей группы врожденных пороков сердца, или 4–5 случаев на 10 000 новорожденных [5, 6]. В основе формирования ТФ лежит ротация артериального конуса против часовой стрелки, что приводит к появлению декстропозиции аорты, которая как бы «сидит верхом» над дефектом, к невозможности соединения перегородки артериального конуса с межжелудочковой перегородкой и бульбовентрикулярной складкой, что становится причиной возникновения дефекта межжелудочковой перегородки. Переднее смещение перегородки артериального конуса обуславливает сужение легочной артерии [7]. Выраженность клинических симптомов при ТФ во многом зависит от степени гипертрофии выводного отдела правого желудочка. При увеличении степени гипертрофии выводного отдела правого желудочка пропорционально увеличивается и степень сопротивления кровотоку в легочную артерию, приводя к шунтированию крови справа налево, попаданию обедненной кислородом крови в системный кровоток и, как следствие, к цианозу [8]. У детей со средней или легкой степенью гипертрофии выводного отдела правого желудочка в первые недели жизни эпизоды цианоза могут не наблюдаться. Однако с течением времени нарастание гипертрофии выводного отдела правого желудочка приводит к увеличению объема обедненной кислородом крови в системном кровотоке и к выраженной гипоксемии, клинически проявляющейся приступами центрального цианоза [9]. Таким образом, новорожденным со значительным сужением выводного отдела, неадекватным легочным кровотоком, выраженными гипоксемией и цианозом может потребоваться проведение первого этапа оперативной коррекции порока в кратчайшие сроки. В динамике с нарастанием гипертрофии выводного отдела правого желудочка, особенно при выраженном возбуждении ребенка, появится необходимость в назначении терапии.

В качестве медикаментозной терапии при данном пороке было предложено использовать препараты группы

β-адреноблокаторов. Данная группа лекарственных средств обладает следующими свойствами: контролирует частоту сердечных сокращений и способствует улучшению оксигенации миокарда, снижает апоптоз и некроз кардиомиоцитов, уменьшает степень интерстициального фиброза, снижает степень постнагрузки на сердце и обладает способностью восстанавливать синхронизацию и взаимодействие желудочков сердца, что может служить предпосылкой для регенерации миокарда [10–12]. Кроме того, β-адреноблокаторы не имеют побочных эффектов, характерных для вазодилаторов, которые могут быть опасны у пациентов с обструкцией кровотока [13, 14]. Подбор терапии рекомендуется начинать с низких доз β-адреноблокаторов, постепенно увеличивая дозу до достижения необходимого клинического эффекта либо до появления побочных эффектов [15, 16]. Учитывая отсутствие больших рандомизированных исследований, клинические руководства по ведению детей с ТФ не содержат указаний по применению β-адреноблокаторов. В настоящее время в мировой литературе пока мало публикаций по использованию препаратов данной группы.

Цель исследования – оценка клинической эффективности препарата группы β-адреноблокаторов атенолол у новорожденных с ТФ, сопровождающейся клинически значимой гипертрофией выводного отдела правого желудочка и проявлениями в виде приступов цианоза.

Материал и методы

С февраля по декабрь 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) родились и были обследованы 19 новорожденных с диагнозом «тетрада Фалло». Во всех случаях диагноз был установлен пренатально на 28–30-й неделе беременности и подтвержден в 1-е сутки жизни (с.ж.) после рождения на основании эхокардиографии (ЭхоКГ). Все дети родились в срок: 13 детей через естественные родовые пути, в 6 случаях проводилось кесарево сечение. При рождении оценка по шкале Апгар через 1 мин после рождения – от 7 до 9 баллов, масса тела при рождении – от 2890 до 4080 г, массовые показатели всех новорожденных соответствовали гестационному возрасту. Сразу после рождения проводили динамическое наблюдение на посту интенсивной терапии

в отделении хирургии новорожденных, на 2–3-и сутки в стабильном состоянии детей переводили в ОПННД для дальнейшего наблюдения и лечения.

Всем новорожденным в ОПННД выполняли мониторинг витальных функций: ежедневно оценивали частоту сердечных сокращений и дыхания, измеряли артериальное давление, учитывали диурез, температуру тела, сатурацию. Помимо ежедневного клинического осмотра, каждому ребенку проводили рентгенографию органов грудной полости для оценки состояния малого круга кровообращения, выполняли ЭхоКГ, электрокардиограмму.

14 новорожденных имели стабильные показатели гемодинамики и впоследствии были выписаны домой на 7–15-е с.ж.

У 5 новорожденных были выявлены эпизоды десатурации до 80%, цианоз кожных покровов. По данным ЭхоКГ у детей данной группы имелись выраженная гипертрофия правого желудочка, сужение выводного отдела правого желудочка и нарастание градиента давления от 42 до 75 мм рт.ст. в области клапана легочной артерии. Учитывая полученные данные в ходе клинико-инструментального осмотра, в терапию был добавлен атенолол. Стартовая доза во всех случаях составила 0,5 мг/кг в сутки в 1 прием. У 2 из 5 новорожденных, учитывая отсутствие эффекта, дозу атенолола увеличили до 1 и 1,5 мг/кг в сутки, в 2 приема перорально.

Учитывая отсутствие клинических рекомендаций, препарат назначали после проведения врачебного консилиума в составе лечащего врача, клинического фармаколога, детского кардиолога и заведующего отделением недоношенных детей и новорожденных и подписания информированного согласия родителями ребенка.

На фоне приема препарата регулярно проводился мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, размеров печени, селезенки, сатурации, частоты дыхания и степени цианоза. Всем новорожденным в рамках общего обследования выполняли рентгенографию грудной клетки, электрокардиограмму, а также клинический и биохимический анализы крови. Каждые 7 дней терапии выполняли ЭхоКГ для оценки состояния сердца и эффективности проводимой терапии.

Результаты

В 4 из 5 случаев на фоне приема атенолола отмечалась положительная динамика в виде снижения степени гипертрофии выводного отдела правого желудочка, что клиниче-

ски проявлялось в виде урежения или исчезновения эпизодов десатурации. Результаты наблюдения представлены в табл. 1 и 2.

На фоне приема атенолола у новорожденных 1, 4 и 5 в дозе 0,5 мг/кг в сутки отмечались клинические улучшения в виде регресса эпизодов десатурации (см. табл. 2), снижения количества эпизодов цианоза. При контрольной ЭхоКГ также отмечалась положительная динамика, и в связи с этим было решено дозу препарата не увеличивать. У ребенка 1, помимо клинических данных и данных инструментального обследования, проведена оценка концентрации NT-proBNP в динамике: 10 135 пг/мл на 3-и с.ж. и 3615 пг/мл на 13-е с.ж. на фоне проводимой терапии.

У новорожденного 3 в связи с прогрессирующим снижением сатурации, нарастанием гипертрофии правого желудочка сердца, увеличением градиента на легочном клапане с 50 до 75 мм рт.ст., дозу атенолола титровали до 1,5 мг/кг в сутки. При контрольной ЭхоКГ через 7 сут на фоне приема атенолола (1,5 мг/кг в сутки) отмечалась положительная динамика в виде снижения степени гипертрофии, в том числе в выводном отделе. Необходимо отметить, что даже при дозе 1,5 мг/кг в сутки показатели артериального давления оставались в пределах нормативных значений.

Во всех случаях пациентам рекомендовалось продолжить прием данного препарата после выписки.

В одном из клинических случаев, несмотря на терапию атенололом в дозе 1 мг/кг в сутки, у ребенка сохранялись эпизоды десатурации до 60%, нарастал синдром артериальной гипоксемии. По данным ЭхоКГ отмечалось нарастание степени стеноза легочной артерии, выраженное сужение выводного отдела правого желудочка. По совокупности клинико-инструментальных данных было принято решение о переводе ребенка на 11-е с.ж. в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России для проведения первого этапа оперативной коррекции ВПС.

Следует отметить, что на фоне приема атенолола за все время наблюдения ни у одного из детей побочные эффекты не отмечены. При мониторинговании артериального давления эпизодов гипотензии также не выявлено.

Обсуждение

Во взрослой практике препараты группы β-адреноблокаторов широко применяются уже длительное время. Прове-

Таблица 1. Динамика состояния новорожденных

Доза атенолола, мг/кг в сутки	Приступы цианоза		Снижение сатурации		Наличие увеличения и/или гипертрофии правого желудочка			Наличие гипертрофии и сужения выводного отдела правого желудочка	
	до начала терапии, %	на фоне терапии атенололом, %	до начала терапии, %	на фоне терапии атенололом, %	до начала терапии, %	через 7 сут на фоне терапии, %	через 14 сут на фоне терапии, %	до начала терапии, %	через 7 сут на фоне терапии, %
0,5–1,5 (медиана 0,8)	100	20*	100	60*	100	60**	40**	100	80**

Примечание. * – сохранение симптомов; ** – отсутствие динамики по данным эхокардиографии.

Таблица 2. Динамика состояния новорожденных (по данным клинического осмотра, эхокардиографии)

Ребенок	Доза атенолола, мг/кг в сутки	Приступ цианоза		Сатурация		Наличие гипертрофии и/или увеличения правого желудочка			Выраженность гипертрофии и сужения выводного отдела правого желудочка		
		до начала терапии	на фоне терапии атенололом	до начала терапии	на фоне терапии атенололом	до начала терапии	через 7 сут на фоне терапии	через 14 сут на фоне терапии	до начала терапии	через 7 сут на фоне терапии	через 14 сут на фоне терапии
1	0,5	Да	Нет	96	96	Умеренное увеличение и гипертрофия	Умеренное увеличение		Умеренная гипертрофия и сужение	Небольшое сужение	
2	1	Да	Да	88	83	Умеренное увеличение и гипертрофия	Умеренное увеличение и гипертрофия		Выраженное локальное сужение	Выраженное локальное сужение	
3	1,5	Да	Нет	81	85	Умеренное увеличение	Выраженное увеличение	Небольшое увеличение	Умеренное сужение	Умеренное сужение	Умеренное сужение
4	0,5	Да	Нет	87	89	Выраженное увеличение	Умеренное увеличение и гипертрофия	Умеренное увеличение	Умеренное сужение	Умеренное сужение	
5	0,5	Да	Нет	90	91	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Умеренное сужение	Умеренное сужение	Умеренное сужение

дено множество широкомасштабных многоцентровых исследований, доказывающих целесообразность и необходимость их использования в кардиологической практике. При этом доказан не только положительный эффект на течение ВПС, но и улучшение отдаленных прогнозов, а также снижение смертности. Несмотря на ограниченное число исследований, предполагается, что эффект, оказываемый препаратами данной группы у детей, может быть схож с эффектом терапии у взрослых.

Группа β-адреноблокаторов обладает следующими свойствами: они контролируют частоту сердечных сокращений и улучшают оксигенацию миокарда (в частности, при использовании β₁-адреноблокаторов), проявляют антиапоптозный и ремоделирующий эффекты, уменьшают степень интерстициального фиброза. Помимо этого, они снижают постнагрузку на сердце и восстанавливают синхронизацию и взаимодействие желудочков, что может служить предпосылкой для регенерации миокарда [10].

Способность β-адреноблокаторов к «расслаблению» сердечной мышцы была открыта еще 1964 г., тогда же были сделаны первые попытки использовать препараты данной группы у детей с ТФ с цианотическими приступами [17]. Полученные данные положили начало использованию β-адреноблокаторов у детей с этим ВПС с переменным успехом, некоторые исследования связывали с недостаточной дозой препарата [18–20].

Безусловно, операция при ТФ жизненно необходима. Первичная коррекция порока на первом году жизни – наиболее широко распространенная стратегия. Целесообразно проведение первого этапа оперативной коррекции у детей

старше 6 мес. При ранней коррекции порока большая часть новорожденных могут иметь остаточный стеноз или недостаточность легочного клапана [21].

Назначение β-адреноблокатора может отсрочить время проведения оперативного вмешательства, а учитывая особенности новорожденных и детей первого года жизни, это может увеличить число благоприятных исходов, снизить риск осложнений и сократить длительность госпитализации [22–24]. По данным имеющихся в настоящее время исследований выявлено, что терапия β-адреноблокаторами позволяет снизить частоту цианоза и эпизодов десатурации более чем в половине случаев у детей с ТФ [25].

Принимая во внимание ограниченное число наблюдений в нашем исследовании, в 4 случаях из 5 была положительная динамика. У обследуемых нами детей в 80% случаев отмечено уменьшение эпизодов десатурации. Положительный эффект в виде снижения гипертрофии выводного отдела правого желудочка, а также улучшения кровотока через клапан легочной артерии отмечался и по данным ЭхоКГ. Можно сделать вывод, что назначение медикаментозной терапии имело положительный эффект и способствовало выписке пациентов.

Из наиболее частых осложнений на фоне терапии атенололом выделяют артериальную гипотензию, гипогликемию, брадикардию. В наших наблюдениях ни у одного ребенка данные побочные эффекты во время приема препарата не отмечены.

Заключение

Назначение атенолола новорожденным с ТФ и выраженной гипертрофией выводного отдела правого желу-

дочка в ряде случаев позволяет снизить степень гипертрофии, уменьшив выраженность симптомов артериальной гипоксемии, характерной для порока сердца синего типа. В настоящее время в Российской Федерации атенолол входит в перечень препаратов off-label у новорожденных. Для его назначения требуется проведение врачебного консилиума.

Основную трудность на данный момент представляет подбор адекватной дозы атенолола, при которой будет достигнут необходимый клинический эффект при отсутствии побочного действия препарата. Полученные данные позволяют расширить показания для его применения у новорожденных с соблюдением мер безопасности.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Масленникова Ирина Николаевна (Irina N. Maslennikova) – аспирант ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: imaslennnikova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4428-5410>

Бокерия Екатерина Леонидовна (Ekaterina L. Bokeriya) – доктор медицинских наук, советник директора, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: e_bokeriya@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8898-9612>

Дегтярев Дмитрий Николаевич (Dmitriy N. Degtyarev) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: d_degtyarev@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tennant P.W., Pearce M.S., Bythell M., Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*. 2010; 375 (9715): 649–56. Epub 2010 Jan 19.
2. Jenkins K.J., Correa A., Feinstein J.A., Botto L., Britt A.E., Daniels S.R. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007; 115 (23): 2995–3014. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216.
3. Rosamond W., Flegal K., Friday G., et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update. *Circulation*. 2007; 115 (5): e69–171. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918. Erratum in *Circulation*. 2007; 115 (5): e172. *Circulation*. 2010; 122 (1): e9. [corrected to Kissela, Brett]
4. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58 (21): 2241–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.
5. Reller M.D., Strickland M.J., Riehle-Colarusso T., Mahle W.T., Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998–2005. *J Pediatr*. 2008; 153 (6): 807–13. Epub 2008 Jul 26.
6. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics*. 1980; 65 (2 Pt 2): 375–461.
7. Becker A.E., Connor M., Anderson R.H. Tetralogy of Fallot: a morphometric and geometric study. *Am J Cardiol*. 1975; 35: 402–12.
8. Doyle T., Kavanaugh-McHugh A. Pathophysiology, clinical features, and diagnosis of tetralogy of Fallot. URL: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-features-and-diagnosis-of-tetralogy-of-fallot>.
9. Abe K., Shimada Y., Takezawa J., Oka N., Yoshiya I. Long-term administration of prostaglandin E1: report of two cases with tetralogy of Fallot and esophageal atresia. *Crit Care Med*. 1982; 10 (3): 155–8.
10. Schranz D., Voelkel N.F. «Nihilism» of chronic heart failure therapy in children and why effective therapy is withheld. *Eur J Pediatr*. 2016; 175: 445–55. DOI: 10.1007/s00431-016-2700-3.
11. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Link M.S., et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318223e230.
12. Doyle T., Kavanaugh-McHugh A., Fish F.A. Management and outcome of tetralogy of Fallot. URL: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-tetralogy-of-fallot/contributors>.
13. Maron M.S., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy: medical therapy. URL: <https://www.uptodate.com/contents/hypertrophic-cardiomyopathy-medical-therapy/contributors>.
14. Gilligan D.M., Chan W.L., Joshi J., Clarke P., Fletcher A., Krikler S., et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21 (7): 1672–1679. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90386-f.
15. Buchhorn R. Beta blockers in children with congenital heart disease before a corrective procedure. *Rev Recent Clin Trials*. 2014; 9 (2): 61–3.
16. Miyamoto S.D., Stauffer B.L., Nakano S., Sobus R., Nunley K., Nelson P., et al. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014; 35 (1): 33–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs229.
17. Honey M., Chamberlain D.A., Howard J. The effect of beta-sympathetic blockade on arterial oxygen saturation in Fallot's tetralogy. *Circulation*. 1964; 30: 501–10.
18. Eriksson B.O., Thoren C., Zetterqvist P. Long-term treatment with propranolol in selected cases of Fallot's tetralogy. *Br Heart J*. 1969; 31: 37–44.
19. Ponce F.E., Williams L.C., Webb H.M., Riopel D.A., Hohn A.R. Propranolol palliation of tetralogy of Fallot: experience with long-term drug treatment in pediatric patients. *Pediatrics*. 1973; 52: 100–8.
20. Garson A. Jr, Gillette P.C., McNamara D.G. Propranolol: the preferred palliation for tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 1981; 47: 1098–104.
21. Al Habib H.F., Jacobs J.P., Mavroudis C., Tchervenkov C.I., O'Brien S.M., Mohammadi S., Jacobs M.L. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90 (3): 813–20.
22. Hoffman J.I.E. At what age should tetralogy of Fallot be corrected? *Cardiol Young*. 2017; 27 (4): 625–9. DOI: 10.1017/S104795111600264X.
23. Looma R.S., Buelow M.W., Woods R.K. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonatal versus non-neonatal period: a meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2017; 38: 893–901. DOI: 10.1007/s00246-017-1579-8.
24. Martins I.F., Doles I.C., Bravo-Valenzuela N.J.M., Santos A.O.R., Varella M.S.P. When is the best time for corrective surgery in patients with tetralogy of Fallot between 0 and 12 months of age? *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018; 33 (5): 505–10. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0019.
25. Fanous E., Mogyórosy G. Does the prophylactic and therapeutic use of beta-blockers in preoperative patients with tetralogy of Fallot significantly prevent and treat the occurrence of cyanotic spells? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017; 25 (4): 647–50. DOI: 10.1093/icvts/ivx135.