



بررسی تأثیر پروپرانولول و متفورمین بر نتایج بالینی در بیماران سوختگی: مرور سیستماتیک و متآنالیز

نویسندگان: Nyoman Putu Riasa, Bertha Kawilarang

کشور اندونزی

در سوختگی های شدید (بیش از ۳۰٪ TBSA)، پاسخ هیپرمتابولیک رخ می دهد و می تواند یک تا دو سال پس از سوختگی باقی بماند. افزایش واسطه های التهابی مانند کاتکول آمین ها و گلوکوکورتیکوئیدها به طور مزمن باعث ایجاد واکنش هیپرکاتابولیک می شود که منجر به لیپولیز، گلیکوژنولیز و پروتئولیز می شود. این فرآیند منجر به یک حالت مقاومت به انسولین و لیپوتوکسیک می شود که تنها پاسخ هیپرمتابولیک را بدتر می کند. تجویز پروپرانولول در بیماران سوختگی باعث کاهش پاسخ هیپرمتابولیک شده، و تجویز متفورمین نیز بروز مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی را کاهش می دهد بنابراین، کنترل گلوکز در بیماران سوختگی با بهبود عملکرد اندام ها، عوارض و مرگ و میر را کاهش می دهد. علاوه بر این، استفاده از متفورمین به ندرت با بروز هیپوگلیسمی مرتبط است. در مجموع، علی رغم اثرات بالقوه ضد کاتابولیک پروپرانولول، باید اثرات همودینامیک ایاتروژنیک بالقوه این مداخله را به ویژه در بیماران بزرگسال مورد پایش قرار داد.

به طور خلاصه، شواهد موجود در مورد نتایج بالینی استفاده از پروپرانولول و متفورمین به دنبال آسیب سوختگی محدود است. بر اساس یافته های این مرور سیستماتیک و متآنالیز، اگرچه استفاده از پروپرانولول و متفورمین تفاوت معنی داری را از نظر مرگ و میر و مدت بستری در بیمارستان نشان نداد، یافته های حاصل از مطالعات قبلی در مورد اثرات مفید این دو دارو تایید شده است.

با این حال، برای ایجاد وحدت نظر و ایجاد دستورالعمل های بالینی در مورد بهترین عوامل آنابولیک و ضد کاتابولیک به داده های بیشتری نیاز است. بنابراین، مطالعات بیشتر با حجم نمونه بزرگتر برای تأیید این یافته ها توصیه می شود.

References

- [۱] Rybarczyk MM, Schafer JM, Elm CM, Sarvepalli S, Vaswani PA, Balhara KS, et al. A systematic review of burn injuries in low- and middle-income countries: epidemiology in the WHO-defined African region. *Afr J Emerg Med* 2017;7(1): 30–7.
- [۲] Jeschke MG, Patsouris D, Stanojic M, Abdullahi A, Rehoul S, Pinto R, et al. Pathophysiologic response to burns in the elderly. *EBioMedicine* 2015;2(10): 1536–48.
- [۳] Lip HTC, Idris MAM, Imran F-H, Azmah TN, Huei TJ, Thomas M. Predictors of mortality and validation of burn mortality prognostic scores in a Malaysian burns intensive care unit. *BMC Emerg Med* 2019;19.(۱)
- [۴] Jeschke MG. Postburn hypermetabolism: past, present, and future. *J Burn Care Res* 2016;37(2):86–96. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000265>.
- [۵] Auger C, Samadi O, Jeschke MG. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *Biochim Biophys Acta (BBA)* 2017;1863(10):2633–44.
- [۶] Finnerty CC, Herndon DN. Is propranolol of benefit in pediatric burn patients? *Adv Surg* 2013;47:177–97. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2013.02.001>.
- [۷] Manzano-Nunez R, García-Perdomo HA, Ferrada P, Ordoñez Delgado CA, Gomez DA, Foianini JE. Safety and effectiveness of propranolol in severely burned patients: systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg* 2017;12:11. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0124-7>. Published 2017 Mar 2.
- [۸] Yousuf Y, Datu A, Barnes B, Amini-Nik S, Jeschke MG. Metformin alleviates muscle wasting post-thermal injury by increasing Pax7-positive muscle progenitor cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):18. Published 2020 Jan 8. doi:10.1186/s13287-019-1480-x.
- [۹] Gibran NS, Wiechman S, Meyer W, et al. Summary of the 2012 ABA Burn Quality Consensus conference. *J Burn Care Res* 2013;34(4):361–85. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31828cb249>.
- [۱۰] Paprottka FJ, Krezdorn N, Young K, Ipaktchi R, Hebebrand D, Vogt PM. German, European or American burn guidelines - Is one superior to another? *Ann Burns Fire Disasters* 2016;29(1):30–6.
- [۱۱] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2022 Mar 31];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71> .

- [۱۷۲] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2022 Aug 30];366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>.
- [۱۷۳] Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle- Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta- analyses [Internet]. [cited 2022 October 6]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [۱۷۴] Ali A, Herndon DN, Mamachen A, Hasan S, Andersen CR, Grogans R-J, et al. Propranolol attenuates hemorrhage and accelerates wound healing in severely burned adults. *Crit Care* 2015;19(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0913-x>.
- [۱۷۵] Cheema SA, Ahmed UT, Nasir H, Dogar SR, Mustafa Z. Effects of propranolol in accelerating wound healing and attenuation of hypermetabolism in adult burn patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020;30(1):46–50. <https://doi.org/10.29271/jcsp.2020.01.46>.
- [۱۷۶] Herndon DN, Rodriguez NA, Diaz EC, Hegde S, Jennings K, Mlcak RP, et al. Long- term propranolol use in severely burned pediatric patients: a randomized controlled study. *Ann Surg* 2012;256(3):402–11.
- [۱۷۷] Herndon DN, Voigt CD, Capek KD, Wurzer P, Guillory A, Kline A, et al. Reversal of growth arrest with the combined administration of oxandrolone and propranolol in severely burned children. *Ann Surg* 2016;264(3):421–8.
- [۱۷۸] Lam NN, Khanh PQ, An NH. The use of propranolol in adult burn patients: Safety and outcome influence. *Burns* 2022;48(4):767–73. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.08.024>.
- [۱۷۹] Wurzer P, Branski LK, Clayton RP, Hundeshagen G, Forbes AA, Voigt CD, et al. Propranolol reduces cardiac index but does not adversely affect peripheral perfusion in severely burned children. *Shock* 2016;46(5):486–91.
- [۱۸۰] Jeschke MG, Abdullahi A, Burnett M, Rehou S, Stanojic M. Glucose control in severely burned patients using metformin: an interim safety and efficacy analysis of a phase II randomized controlled trial. *Ann Surg* 2016;264(3):518–27. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001845>.
- [۱۸۱] Rivas E, Herndon DN, Porter C, Meyer W, Suman OE. Short-term metformin and exercise training effects on strength, aerobic capacity, glycemic control, and mitochondrial function in children with burn injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;314(3):E232-E240. doi:10.1152/ajpendo.00194.2017.
- [۱۸۲] Brown DA, Gibbons J, Honari S, Klein MB, Pham TN, Gibran NS. Propranolol dosing practices in adult burn patients: Implications for Safety and Efficacy. *J Burn Care Res* 2016;37(3):e218-e226. doi:10.1097/BCR.0000000000000240.
- [۱۸۳] McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VIsualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* [Internet] n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jrsm.1411>.
- [۱۸۴] Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers* 2020 Feb 13;6(1):11. doi: 10.1038/s41572-020-0145-ΔPMID: 32054846; PMCID: PMC7224101.
- [۱۸۵] Knuth CM, Auger C, Jeschke MG. Burn-induced hypermetabolism and skeletal muscle dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021 Jul 1;321(1):C58-C71. doi: 10.1152/ajpcell.00106.2021. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33909503; PMCID: PMC8321793.
- [۱۸۶] Ojeda S, Blumenthal E, Stevens P, Andersen CR, Robles L, Herndon DN, et al. The safety and efficacy of propranolol in reducing the hypermetabolic response in the pediatric burn population. *J Burn Care Res* 2018 Oct 23;39(6):963–9. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry014>. PMID: 29757441; PMCID: PMC6198736.
- [۱۸۷] Badoiu SC, Miricescu D, Stanescu-Spinu II, Ripszky Totan A, Badoiu SE, Costagliola M, et al. Glucose metabolism in burns-what happens? *Int J Mol Sci* 2021 May 13;22(10):5159. <https://doi.org/10.3390/ijms22105159>. PMID: ۳۴۰۶۸۱۵۱PMCID: PMC8153015.
- [۱۸۸] Rojas Y, Finnerty CC, Radhakrishnan RS, Herndon DN. Burns: an update on current pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(17):2485–94. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.738195>.
- [۱۸۹] Hassoun-Kheir N, Henig O, Avni T, Leibovici L, Paul M. The effect of β-blockers for burn patients on clinical outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med* 2021 Aug;36(8):945–53. <https://doi.org/10.1177/0885066620940188>. Epub 2020 Jul 20 PMID: 32686565.
- [۱۹۰] Ma J, Hu D, Feng Z, Tang J, Guo L, Du Y, et al. The effectiveness and safety of beta antagonist in burned patients: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2020;17(6):1881–92.
- [۱۹۱] Khan PQ, An NH, Lam NN. Influences of propranolol on outcomes of severely adult burn patients. *ythvb* 2022;6:34–40. <https://doi.org/10.54804/ythvb.6.2021.91>.
- [۱۹۲] Duke JM, Randall SM, Wood FM, Boyd JH, Fear MW. Burns and long-term infectious disease morbidity: A population-based study. *Burns* 2017 Mar;43(2): 273–81. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.10.020>. Epub 2016 Dec 30 PMID: ۲۸۰۴۱۷۵۲
- [۱۹۳] Shan Chew EC, Baier N, Lee JH. Do β-blockers decrease the hypermetabolic state in critically ill children with severe burns? *Hosp Pediatr* 2015 Aug;5(8):446–51. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2014-0174>. PMID: 26231635.
- [۱۹۴] Kopel J, Brower GL, Sorensen G, Griswold J. Application of beta-blockers in burn management. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2021 Nov 22;35(1):46–50. <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.2002110>. PMID: 34970031; PMCID: PMC8682851.
- [۱۹۵] Manzano-Nunez R, García-Perdomo HA, Ferrada P, et al. Safety and effectiveness of propranolol in severely burned patients: systematic review and meta- analysis. *World J Emerg Surg* 2017;12:11. <https://doi.org/10.1186/s13017-017- 0124-7>.
- [۱۹۶] Porter C, Tompkins RG, Finnerty CC, Sidossis LS, Suman OE, Herndon DN. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies. *Lancet* 2016;388(10052):1417–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(۱۶\)۶۰۳۱۴۶۹](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(۱۶)۶۰۳۱۴۶۹)
- [۱۹۷] Jeschke MG, Abdullahi A, Burnett M, Rehou S, Stanojic M. Glucose control in severely burned patients using metformin: an interim safety and efficacy analysis of a phase II randomized controlled trial. *Ann Surg* 2016 Sep;264(3):518–27. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001845>. PMID: 27355267; PMCID: PMC7859867.
- [۱۹۸] Bakhtyar N, et al. Therapeutic approaches to combatting hypermetabolism in severe burn injuries. *J Intens Crit Care* 1(1):6. doi: 10.21767/2471- 8505.10006.
- [۱۹۹] Gore DC, Wolf SE, Sanford A, Herndon DN, Wolfe RR. Influence of metformin on glucose intolerance and muscle catabolism following severe burn injury. *Ann Surg* 2005;241(2):334–42. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000152013.23032.d1>.
- [۲۰۰] Gore DC, Wolf SE, Herndon DN, Wolfe RR. Metformin blunts stress-induced hyperglycemia after thermal injury. *J Trauma* 2003;54(3):555–61. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000026990.32856.58>.
- Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007;335(7618): 508–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.39255.669444.AE>

