

## ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ CỦA GEL CERI NITRAT 2,2% TẠI CHỖ TỔN THƯƠNG BỎNG

Nguyễn Ngọc Tuấn, Đỗ Kim Sơn, Lâm Đan Chi

Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

### TÓM TẮT

**Giới thiệu:** Bỏng trung bì sâu (bỏng trung gian) thường có diễn biến phức tạp do hoại tử gây nên viêm và nhiễm khuẩn nặng. Ceri nitrat là thuốc điều trị tại chỗ vết thương có tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm hiệu quả, làm khô hoại tử ướt. Năm 2019, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác đã sản xuất gel Ceri nitrat 2,2% (đạt tiêu chuẩn cơ sở).

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá hiệu quả và an toàn của chế phẩm tại vết bỏng trung bì sâu.

**Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân có vết bỏng độ III sâu, điều trị tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác; so sánh tác dụng điều trị của gel Ceri nitrat trên lâm sàng với cream SSD 1%.

**Kết quả:** Tại vùng nghiên cứu, hoại tử chuyển khô, tình trạng viêm nề, dịch xuất tiết dịch mủ giảm rõ rệt so với vùng chứng. Thời gian điều trị được rút ngắn rõ rệt. Không xuất hiện phản ứng phụ toàn thân và tại chỗ.

**Kết luận:** Gel Ceri nitrat điều trị tại chỗ an toàn, có tác dụng làm khô hoại tử, kháng viêm, tạo điều kiện thuận lợi liền vết thương.

**Từ khóa:** Ceri nitrate, vết bỏng trung bì sâu, cream SSD 1%, hoại tử

### ABSTRACT

**Introduction:** Deep epidermal burns (intermediate burns) is often complicated by necrosis causing severe inflammation and infection. Cerium Nitrate is an effective spot treatment remedy that has an antibacterial, anti-inflammatory, and drying effect on wet necrosis. In 2019, the National Hospital of Burns produced 2.2% Cerium nitrate gel (up to baseline standard).

**Aims:** This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of the gel at deep dermis burns.

**Subjects:** Patients with deep III-degree burns, treated at the Le Huc Trac National Burn Hospital; compare the therapeutic effect of clinical Cerium nitrate gel with 1% SSD cream.

**Result:** The results showed that in the experimented area, the necrosis was dry, inflammation, and pus discharge was significantly reduced compared to that of the control. The duration of treatment is significantly shortened. There were no systemic and local side effects.

**Conclusion:** Cerium nitrate gel is safe for use, effectively drying necrosis, and its anti-inflammatory, and facilitate healing tremendously.

**Keywords:** Cerium nitrate, deep dermis burn, 1% SSD cream, necrosis

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương bỏng hoại tử ướt diễn biến nặng nề do hiện tượng nhiễm độc (tan rữa hoại tử hấp thu vào cơ thể), do nguy cơ nhiễm khuẩn tại chỗ và toàn thân cao (hoại tử ướt là môi trường dinh dưỡng cho vi khuẩn phát triển), làm chậm quá trình lành sẹo (vết bỏng dễ bị hoại tử thứ phát). Một xu hướng là nghiên cứu (NC) những chế phẩm làm khô hoại tử ướt (không phải nhóm tạo màng), nâng cao chất lượng điều trị tại chỗ.

Ceri nitrat (CN) là một muối nitrat của nguyên tố kim loại kiềm thổ Ceri, công thức hóa học là  $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ . Tên khoa học: Ceri (III) nitrat hexahydrat. Châu Âu và Mỹ sử dụng chế phẩm Ceri nitrat trong điều trị bỏng từ những năm 70. Ceri nitrat có tác dụng ức chế vi khuẩn rộng (gram âm như *Pseudomonas*, *Escherichia* và *Salmonella*, gram dương như *S. Aureus*) [1].

Theo Heruzo CR, Ceri nitrat làm một trong những tác nhân kháng khuẩn tại chỗ tốt nhất với *S.aureus* và *P.aeruginosa* [2]. Ceri nitrat tăng cường miễn dịch trên bệnh nhân bỏng. Peterson V.M. nhận thấy sau 14 ngày, Ceri nitrat phục hồi 90% CMI, làm tăng đáng kể tỷ lệ T-cell helper/suppressor (CMI: Sensitive marker of cell-mediated immunity, phản ánh sự nguyên vẹn của cơ chế tế bào T) [3]. Ceri nitrat có tác dụng điều hòa các cytokine, hoạt hóa chức năng lymphocyte, điều biến mức cytokines tiền viêm như IL-6, TNF- $\alpha$  [4, 5]. M Deveci ghi nhận động vật gây bỏng tắm rửa dung dịch Ceri nitrat làm giảm TNF- $\alpha$  và IL-6, giảm hoạt hóa bạch cầu và tế bào nội mô, tương đương với việc loại bỏ mô hoại tử [4]. Eski M ghi nhận sử dụng dung dịch Ceri nitrat tắm rửa tổn thương sau bỏng dự phòng tiến triển thành hoại tử của vùng

ứ trệ (*the zone of stasis*), góp phần phục hồi tổn thương, rút ngắn thời gian tái biểu mô [6]. Ceri nitrat có tác dụng làm khô hoại tử, đặc biệt làm đông vón độc tố bỏng (burn toxin, bản chất là phức hợp lipo prtein-LPC) [1, 7].

Viện Bỏng Quốc gia (2012 - 2013) đã bước đầu nghiên cứu thành công gel Ceri nitrat 0,05M. Nghiên cứu trên thực nghiệm và bước đầu đánh giá tác dụng điều trị trên bệnh nhân (BN) cho thấy gel có tác dụng chống vi khuẩn, chống viêm, tương đối an toàn, không gặp các biểu hiện rối loạn toàn thân hoặc tại chỗ liên quan tới sử dụng thuốc. Thuốc có tác dụng làm khô hoại tử ướt, mở ra hướng mới góp phần điều trị bệnh nhân bỏng sâu diện rộng.

Tiếp theo, năm 2019 - 2020, trong một dự án sản xuất thử nghiệm, chúng tôi nghiên cứu hoàn thiện quy trình bào chế gel Ceri nitrat để cho phép ứng dụng sản phẩm rộng rãi. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân nhằm xác định tính hiệu quả và tính an toàn của gel ceri nitrat tại chỗ vết bỏng nông (có hoại tử) trên lâm sàng.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiến hành trên 23 bệnh nhân bỏng nông có hoại tử (tương đương độ III sâu theo phân loại của Lê Thế Trung [8]), điều trị tại Khoa Bỏng Người lớn - Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác từ 4/2019 tới 3/2020.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:** Bệnh nhân bỏng nông độ III sâu (có hoại tử); không mắc bệnh lý mạn tính hoặc toàn thân có diễn biến nặng. Bệnh nhân đồng ý nghiên cứu.

## 2.2. Chất liệu nghiên cứu

Thuốc so sánh: Kem Sulfadiazine bạc 1% (SSD 1%), do Xí nghiệp Dược phẩm Trung ương Huế, Việt Nam sản xuất, hộp 400g.

Thuốc nghiên cứu: Tube 20g gel Ceri nitrat 2,2% do dự án (Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác phối hợp với công ty Melinka) sản xuất, đạt TCCS (được kiểm định bởi Viện Kiểm nghiệm Trung ương).

## 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên cùng một bệnh nhân, so sánh trước và sau điều trị. Vết bỏng chia thành 2 vùng có độ sâu bỏng tương đương, vùng A (nghiên cứu): Vết bỏng được điều trị bằng gel Ceri nitrat 2,2%. Vùng B (đối chứng): Vết bỏng được điều trị bằng cream SSD 1%.

Bệnh nhân được thay băng theo quy trình, đảm bảo nguyên tắc vô trùng. Chế độ thay băng hai vùng như nhau, cụ thể như sau: Rửa sạch da xung quanh vết bỏng bằng nước muối sinh lý 0,9%, sát trùng bằng cồn 70<sup>0</sup>. Rửa vết bỏng bằng nước muối sinh lý 0,9%. Lấy bỏ dị vật, giả mạc. Cắt lọc hoại tử tại buồng băng khi hoại tử rụng. Rửa lại vết bỏng bằng nước muối sinh lý. Thấm khô. Đắp gạc thuốc tẩm gel ceri nitrat lên vùng nghiên cứu, cream SSD lên vùng so sánh. Lượng thuốc tẩm gạc khoảng 4 - 6g/150cm<sup>2</sup> gạc, tương đương với 1% diện tích cơ thể. Đắp 4 - 6 lớp gạc vô khuẩn lên trên lớp gạc thuốc, băng kín vết bỏng. Tiến hành thay băng tới khi vết bỏng biểu mô hóa hoàn toàn.

## 2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu

- *Lâm sàng:*

- Tuổi, giới, tác nhân.

- Diện tích bỏng chung: Áp dụng phối hợp các phương pháp: Bàn tay của Blokhin N.N và Glumov I.I., phương pháp con số 9 của Pulaski E.J; Tennison C.W và Wallace A; phương pháp tính dựa theo con số 1 - 3 - 6 - 9 - 18 của Lê Thế Trung [8].

- Diện tích bỏng sâu: Áp dụng cách chia độ sâu tổn thương bỏng làm 5 độ của Lê Thế Trung [8]. Với điều kiện thực tế, để chẩn đoán độ sâu tổn thương bỏng, chúng tôi dựa vào đặc điểm lâm sàng và diễn biến lâm sàng tại chỗ vết bỏng.

- Theo dõi toàn thân như tình trạng thân nhiệt, mạch huyết áp, hô hấp... trước và sau đắp thuốc nghiên cứu. Theo dõi các phản ứng đặc biệt nếu có liên quan tới thuốc như tình trạng vàng da, viêm gan cấp (tăng men gan), suy thận..., phân tích nguyên nhân.

- Theo dõi tại chỗ vết bỏng:

- Diện tích và độ sâu tổn thương bỏng nghiên cứu.

- Cảm giác đau khi đắp thuốc: Theo thang điểm VAS kết hợp với quan sát nét mặt (0 điểm: Không đau; 1 - 3: Đau nhẹ; 4-6: Đau vừa; 7 - 10: Đau không chịu được [9].

- Tình trạng viêm nề VT với các biểu hiện sưng nề vết thương và viền mép, sưng nóng đỏ đau lan da lành.

- Tình trạng dịch xuất tiết, dịch mủ: Chia 3 mức độ: Nhiều (dịch thấm ra ngoài toàn bộ lớp băng gạc); vừa (dịch thấm đến lớp gạc phía trong) và ít (dịch chỉ thấm đến lớp gạc trong cùng hoặc gạc khô bám dính).

- Tình trạng dị ứng hoặc kích ứng tại chỗ;

- Thời gian điều trị: tính từ khi đắp thuốc nghiên cứu tới khi khỏi

- Cận lâm sàng:

Làm các xét nghiệm sinh hóa và huyết học thông thường, thời điểm: Trước nghiên cứu, sau 1 tuần làm lại tới khỏi.

**Xử lý số liệu:** Số liệu thu được tính tỷ lệ % hoặc trị giá trung bình (độ tin cậy 95%). So sánh dùng thuật toán T- test hoặc khi bình phương; khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 23 bệnh nhân bỏng người lớn, tuổi trung bình  $38,1 \pm 1,9$  tuổi (16 - 61 tuổi). Giới tính nam: 16 bệnh nhân (69,56%), nữ 7 (30,44%). Tác nhân bỏng do nhiệt khô, tia lửa điện: 9 bệnh nhân (39,1%), nhiệt ướt: 14 (60,9%).

**Bảng 3.1. Diện tích bỏng, thời gian vào viện và thời gian bắt đầu nghiên cứu**

Triệu chứng	Trị giá
Diện tích bỏng chung trung bình	$16,9 \pm 7,5\%$
Thời gian vào viện	$2,1 \pm 2,3$ ngày
Thời gian bắt đầu nghiên cứu	$3,2 \pm 1,4$ ngày

Ở người lớn gặp 2 bệnh nhân bỏng sâu (diện tích tương ứng là 1% và 3%). Bệnh nhân vào viện chủ yếu trong 3 ngày đầu sau bỏng; được tiến hành nghiên cứu chủ yếu trong 3 ngày đầu sau bỏng.

#### 3.2. Diễn biến toàn thân trong quá trình điều trị

Trước và sau khi đắp thuốc nghiên cứu không có rối loạn toàn thân: Huyết áp trong giới hạn cho phép,  $SpO_2 > 98\%$ . Phổi không có ran. Tiêu hóa bình thường. Nước tiểu số lượng và màu sắc bình thường. Không gặp biểu hiện dị ứng toàn thân

#### 3.3. Diễn biến lâm sàng tại chỗ

**Bảng 3.2. Diễn biến lâm sàng tại chỗ trong quá trình nghiên cứu**

Triệu chứng	Vùng nghiên cứu	Vùng so sánh
Diện tích bỏng NC	$3,4 \pm 0,8\%$	$3,2 \pm 1,7\%$
Cảm giác đau	Không đau khi đắp gel	Không đau khi đắp SSD 1%
Diễn biến hoại tử	<p>Trước NC: Tổn thương hoại tử ướt độ III sâu, trắng xám, trợt vòm nốt phỏng</p> <p>Sau NC 1 ngày: Ranh giới so với vùng B rõ, hoại tử có xu hướng chuyển khô, giảm viêm nề và dịch tiết. Ngày hoại tử chuyển khô rõ: Sau 2 - 3 ngày; hoại tử viêm mủ, rụng: <math>6,6 \pm 2,5</math> ngày.</p> <p>Thời gian rụng sạch hoại tử: <math>10,8 \pm 0,9</math> ngày. Khi hoại tử rụng: lộ nền biểu mô sạch từ đáy VT xen lẫn mô hạt, nền sạch.</p>	<p>Trước NC: Tương tự vùng A.</p> <p>Sau 1 ngày và trong quá trình NC: Hoại tử ướt, xu hướng rõ dần sau 3 - 4 ngày, nhiều giả mạc. Hoại tử viêm mủ, tan rữa và rụng, trung bình sau <math>6,8 \pm 2,5</math> ngày đắp thuốc.</p> <p>Thời gian rụng sạch hoại tử: <math>10,4 \pm 0,9</math> ngày. Khi hoại tử rụng: nhiều dịch mủ và giả mạc hơn.</p>

Triệu chứng	Vùng nghiên cứu	Vùng so sánh
Tình trạng viêm nề	Trước NC: Viêm nề sung huyết mạnh, dịch nhiều.	Trước NC: Tương tự.
	Sau 1 - 2 ngày: Viêm nề giảm dần, mức độ ít hơn vùng B, kéo dài tới khi tổn thương bong khô. Không gặp viêm nề lan da lành	Ngay sau 1 ngày: Viêm nề đều mạnh hơn vùng A.
Tình trạng dịch xuất tiết	Trước NC: Dịch xuất tiết nhiều.	Trước NC: tương tự.
	Sau 1 ngày: Dịch xuất tiết thấm băng ít hơn so với vùng B; dịch, giả mạc giảm dần từ ngày thứ 2.	Sau 1 ngày: Viêm nề, dịch tiết, dịch mủ đều nhiều hơn vùng A.
Dị ứng	Không	Không
Nền khi khỏi	Da mềm mại, đổi màu nhẹ so với da lành	Da mềm mại, đổi màu nhẹ so với da lành
Thời gian điều trị	17,7 ± 2,5 ngày	19,3 ± 3,2 ngày *

\* T test,  $p < 0,05$ : Thời gian điều trị vùng A được rút ngắn hơn vùng B (khoảng 1,6 ngày).

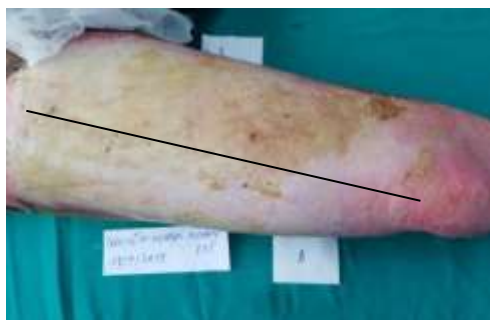
Dưới đây là một số hình ảnh minh họa:



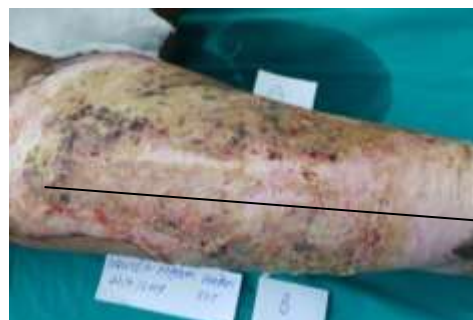
Ảnh 3.1. Tổn thương bỏng lửa độ III sâu ngày thứ 3, hoại tử ướt



Ảnh 3.2. Tổn thương được chia thành 2 vùng: A (mặt trong đùi) và B (mặt ngoài đùi)



Ảnh 3.3. Sau 3 ngày NC, vùng A tạo lớp vảy hoại tử mỏng có xu hướng khô, dịch xuất tiết giảm rõ rệt, khác biệt rõ rệt với vùng B. Vùng B hoại tử ướt rõ, nhiều giả mạc



Ảnh 3.4. Sau 6 ngày, vùng A tạo màng hoại tử khô, viêm mủ rụng toàn bộ; vùng B hoại tử ướt tan rữa, rụng nhám nhờ, nhiều giả mạc, dịch mủ



**Ảnh 3.5. Vùng A hoại tử tạo lớp màng khô rụng cả màng (sau 6 ngày)**



**Ảnh 3.6. Vùng A sau cắt hoại tử, lộ nền mô hạt xen đảo biểu mô, nền sạch, ít giả mạc**



**Ảnh 3.7. Sau 16 ngày, vùng B nhiều giả mạc và dịch mủ, đang biểu mô**



**Ảnh 3.8. Sau 16 ngày, vùng A biểu mô thuận lợi, nền hồng sạch, ít giả mạc**



**Ảnh 3.9. Tổn thương sau 18 ngày, 2 vùng đã khỏi cơ bản**

**Bảng 3.3. Thay đổi một số chỉ tiêu cận lâm sàng trên BN bỏng nông**

Chỉ số	Người lớn (n = 23)		
	Trước NC	Sau 1 tuần	Sau 2 tuần
Hồng cầu (T/L)	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,6	3,9 ± 0,3
Hb (g/L)	136,9 ± 14,3	130,3 ± 20,01	120,8 ± 13,3
Bạch cầu (G/L)	12,9 ± 4,0	12,6 ± 3,5	9,8 ± 3,6
% bạch cầu N	75,5 ± 9,6	75,1 ± 2,9	63,4 ± 14,6
Tiểu cầu (G/L)	224,1 ± 94,2	282,4 ± 122,6	470,2 ± 207,9
Hem (L/L)	0,4 ± 0,06	0,39 ± 0,06	0,37 ± 0,05
Uree (mmol/L)	3,9 ± 0,9	4,2 ± 1,0	6,2 ± 1,3
Creatinin (μmol/L)	71,2 ± 16,7	70,3 ± 12,8	81,2 ± 14,3
Protein (g/L)	64,3 ± 7,3	67,8 ± 6,9	73,0 ± 6,0
Albumin (g/L)	36,5 ± 4,8	34,2 ± 4,1	34,7 ± 2,3
Glucose (mmol/L)	6,7 ± 2,5	6,2 ± 1,7	5,2 ± 0,6
AST (U/L)	30,6 ± 21,0	49,7 ± 35,8	45,9 ± 20,1
ALT (U/L)	37,2 ± 34,8	73,7 ± 43,0	65,9 ± 52,8
K <sup>+</sup> (μmol/L)	3,1 ± 0,3	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,3
Na <sup>++</sup> (μmol/L)	134,5 ± 4,2	132,8 ± 2,2	134,8 ± 3,5
Ca <sup>++</sup> (μmol/L)	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Tác dụng làm khô hoại tử

Hoại tử ướt có ranh giới với mô lành không rõ ràng, viền bảo vệ bao quanh hoại tử cũng không rõ. Viêm mủ ở hoại tử ướt diễn biến theo kiểu lan rộng và kèm theo sự tan rữa mô hoại tử. Viêm mủ ở hoại tử ướt dễ lan rộng khỏi ranh giới VT bỏng, gây biến chứng viêm nhiễm vùng lân cận và có thể thành toàn thân. Hoại tử ướt là môi trường dinh dưỡng và ẩm ướt, tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển. Ở vết bỏng có hoại tử ướt, diễn biến tại chỗ và toàn thân bao giờ cũng nặng nề hơn [8]. Xu hướng khi có hoại tử ướt là chuyển chúng thành hoại tử khô bằng các biện pháp khác nhau.

Hiện nay, các nghiên cứu cho thấy thuốc chứa Tanin hoặc Ceri nitrat có tác dụng làm

khô hoại tử. Tanin có tác dụng làm đông dịch vết thương, kết tủa protein, liên kết với các sợi collagen tạo màng vảy [10].

Trong nghiên cứu này, bằng quan sát lâm sàng, chúng tôi nhận thấy gel Ceri nitrat có tác dụng làm khô hoại tử. Sau 2 - 3 ngày đắp thuốc, hoại tử độ III dần chuyển thành khô rõ, đi cùng với quá trình này là tình trạng viêm nề, dịch xuất tiết giảm. Trong khi vết bỏng điều trị bằng SSD, hoại tử tiến triển ướt với viêm mủ, dịch xuất tiết nhiều hơn. Những quan sát lâm sàng của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả trên mô bệnh học (sau 5 ngày gập hình ảnh hoại tử đông trên bề mặt), được trình bày trong bài báo khác. Thời gian bắt đầu và thời gian rụng sạch hoại tử giữa hai vùng chưa có sự khác biệt rõ rệt (có lẽ do NC trên bỏng một phần da, việc ảnh hưởng tới

thời gian rụng hoại tử độ III sâu chưa rõ ràng?).

Tuy nhiên, nền tổn thương khi rụng hoại tử vùng A sạch hơn vùng B. Đi kèm với chuyển hoại tử ướt thành khô, vùng nghiên cứu có tình trạng viêm nề và dịch xuất tiết giảm và khác biệt rõ rệt ngay sau 1 ngày so với vùng chứng.

Kết quả này cũng phù hợp với NC trên bỏng thực nghiệm của chúng tôi. Với mô hình nghiên cứu tương tự tiến hành trên thỏ, vết bỏng độ III sâu và độ IV điều trị bằng gel Ceri nitrat 2,2% sau 6 - 8 ngày chuyển hoại tử thành khô (trong khi vùng chứng điều trị bằng SSD1% hoại tử ướt với viêm nề mạnh, dịch xuất tiết nhiều). Nghiên cứu bước đầu tác dụng của gel Ceri nitrat trên BN giai đoạn 2013 - 2015 chúng tôi cũng ghi nhận tương tự trên lâm sàng [11].

Ceri nitrat có tác dụng làm khô hoại tử, đặc biệt làm đông vón, biến tính độc tố bỏng (burn toxin, bản chất là phức hợp lipo protein-LPC, Garner JP) [1].

Theo M Deveci [4], Eski M [6], Ceri nitrat cố định (fix) LPC ngăn không hấp thu vào máu gây nhiễm độc. Lớp hoại tử khô này đóng vai trò như một màng sinh học, bảo vệ vết thương. Hoại tử khô không thấm nước, ngăn cản sự xâm nhập của vi khuẩn vào vết bỏng, làm giảm nhiễm khuẩn và cải thiện tình trạng bệnh. Thuốc chứa Ceri làm cho hoại tử trở nên rắn chắc hơn và không thấm, tạo thuận lợi cho thay băng, cắt bỏ hoại tử sớm.

Boeck W trong nghiên cứu của mình đã làm sáng tỏ cơ chế của hiện tượng này: Ceri nitrat tạo hiện tượng calci hóa hoại tử bỏng, cố định pyrophosphate vô cơ và kết tủa với nhau. Tại đây, các collagen và elastin bị phá hủy tạo lớp vỏ mỏng. Ceri

không tạo tác dụng này khi bỏng nông, lớp màng đáy còn nguyên vẹn [12].

#### 4.2. Tác dụng chống viêm của gel Ceri nitrat

Quan sát trên lâm sàng nhận thấy gel Ceri nitrat khi dùng trên bệnh nhân có tác dụng giảm viêm rõ rệt. Tình trạng viêm nề VT vùng nghiên cứu giảm hơn so với vùng đối chứng. Không gặp trường hợp nào viêm nề lan tỏa tới da lành. Tương ứng với viêm nề là tình trạng dịch xuất tiết, giả mạc VT. Vết bỏng vùng A sạch hơn, dịch xuất tiết ít hơn rõ so với vùng B. Tác dụng này rõ rệt ở đa số bệnh nhân ngay sau 01 (một ngày) nghiên cứu. Đây là một trong những ưu thế của chế phẩm chứa Ceri nitrat so với nhóm chứng, là cơ sở để ứng dụng điều trị bệnh nhân bỏng diện rộng gây phản ứng viêm hệ thống. Theo chúng tôi, tác dụng chống viêm liên quan tới khả năng ức chế bài tiết histamin, khả năng tác dụng tới cytokine viêm, khả năng làm khô hoại tử.

Các nghiên cứu ghi nhận tắm rửa cho bệnh nhân sau bỏng bằng Ceri nitrat tác dụng hoạt hóa chức năng lymphocyte, điều biến mức cytokines tiền viêm như IL2, IL-6, TNF- $\alpha$  (những cytokine đóng vai trò chủ chốt gây nên đáp ứng viêm trong bỏng nặng), góp phần giảm phù nề tại chỗ bỏng [1,4,5]. Eski M đã ghi nhận sử dụng dung dịch Ceri nitrat tắm rửa tổn thương sau bỏng góp phần giảm phù nề, giảm đáp ứng viêm hệ thống [6]. Phù nề bỏng có vai trò quan trọng của histamin (tăng cao ở vùng bỏng [1]). Cerium có tác dụng ức chế bài tiết histamin từ tế bào mast, tế bào ái kiềm, tế bào Langerhans; do vậy đã có tác dụng giảm viêm tại chỗ vết bỏng [13, 14].



### 4.3. Tác dụng tới quá trình liền vết thương

Với vết bỏng nông độ III sâu, có hoại tử, việc chuyển hoại tử ướt thành hoại tử khô đã làm giảm viêm nề, giảm dịch xuất tiết, dịch mủ; do vậy tạo điều kiện thuận lợi quá trình liền VT. Hoại tử độ III sau khi rụng để lộ nền mô hạt hoặc biểu mô hóa từ đáy vết thương khá rõ. Trong khi đó, tại vùng được đắp SSD 1%, VT có quá trình viêm và dịch xuất tiết, dịch mủ nhiều hơn. Hoại tử rụng kèm theo tan rữa nên thường kéo dài. Các nghiên cứu cũng ghi nhận SSD tạo một lớp gel mỏng trên bề mặt, thời gian rụng hoại tử kéo dài.

Tác dụng của gel Ceri nitrat tới liền VT chủ yếu thông qua tác dụng gián tiếp, tạo điều kiện thuận lợi cho liền VT. Trong nghiên cứu, thời gian điều trị của vùng nghiên cứu cũng rút ngắn hơn so với vùng chứng khoảng hơn 1 ngày, sự khác biệt với  $p < 0,05$ .

Robert Cartotto ghi nhận Ceri nitrat điều trị ở bệnh nhân bỏng đã rút ngắn thời gian nằm viện [15]. Julian Vitse cũng ghi nhận Ceri nitrat điều trị vết thương mạn tính làm giảm nồng độ TNF- $\alpha$ , làm tăng lượng nguyên bào sợi tại VT, do vậy kích thích liền VT [16].

### 4.4. Tính an toàn của gel Ceri nitrat

Đắp thuốc gel Ceri nitrat 2,2% lên vùng bỏng sâu không gây đau. Trên 23 bệnh nhân, chúng tôi không gặp trường hợp nào có biểu hiện dị ứng, kích ứng tại chỗ tổn thương.

Theo dõi toàn thân trong quá trình điều trị chúng tôi cũng không gặp các biểu hiện dị ứng toàn thân, không gặp các rối loạn toàn thân hoặc cơ quan liên quan tới thuốc.

Các chỉ số đánh giá chức năng gan, thận, tạo máu (như các xét nghiệm huyết học, sinh hóa) không rối loạn.

Điều này cũng phù hợp với những NC của chúng tôi trước đó. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng bằng đường uống gel Ceri nitrat 2,2% với liều 1000mg/kg/24h, sau 28 ngày cho thấy: Trọng lượng chuột và trạng thái toàn thân, các chỉ tiêu xét nghiệm sinh hóa, huyết học, mô bệnh học đánh giá chức năng tạo máu, gan, thận, lách không bị ảnh hưởng. Đánh giá độ kích ứng da của gel Ceri nitrat 2,2% trên da lành thỏ theo hướng dẫn của OECD cho thấy chỉ số kích ứng bằng không (= 0) [11].

Một trong những yếu tố thuận lợi để Ceri nitrat được chấp nhận sử dụng rộng rãi trên lâm sàng chính là tính an toàn. Ceri nitrat có khả năng hấp thu kém vào cơ thể. Ceri không có khả năng thấm qua màng tế bào còn nguyên vẹn của động vật có vú (Evans CH) [17]. Cerium (và lanthanum nói chung) ức chế bài tiết histamin từ tế bào mast và tế bào ái kiềm đã góp phần làm giảm nguy cơ dị ứng khi dùng trên vết thương bỏng [13, 14].

## 5. KẾT LUẬN

Qua sử dụng gel Ceri nitrat 2,2% trên 23 bệnh nhân bỏng nông có hoại tử, so sánh với cream SSD 1%, chúng tôi nhận thấy:

- Gel Ceri nitrat có tác dụng làm khô hoại tử ướt
- Gel Ceri nitrat có tác dụng chống viêm. Vùng nghiên cứu có tình trạng viêm nề, dịch xuất tiết giảm rõ rệt so với vùng đối chứng
- Gel tương đối an toàn trên lâm sàng toàn thân, tại chỗ và cận lâm sàng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Garner JP, Heppell PS (2005).** *Cerium nitrate in the management of burns* Burns. Aug; 31(5):539-47.
2. **Heruzo C.R, Garcia T.V, Rey-Calero J, Vizcaino M.J (1992).** *Evaluation of the penetration strength, bactericidal efficacy and spectrum of action of several antibacterial creams against microorganisms in a burn centre.* Burns 18:39-44.
3. **Peterson V.M, Hansbrough J.F, Wang X.W, Boswick J.A (1985).** *Topical cerium nitrate prevents postburn immunosuppression.* J Trauma 25(11):1039-44.
4. **Deveci M, Eski M, Sengezer M, Kisa U (2000).** *Effects of cerium nitrate bathing and prompt burn wound excision on IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in burned rats.* Burns, Volume 26, Issue 1, Pages 41-45, February
5. **Sengezer M, Deved M, Eski M. (1998).** *Cerium nitrate bathing prevents TNF- $\alpha$  elevation following burn injury (experimental study).* Ann Medit Burns Club.;11(4):227-231
6. **Eski M, Firat Ozer, Cemal Firat, Doğan Alhan, Nuri Arslan, Tolga Senturk (2012).** *Cerium nitrate treatment prevents progressive tissue necrosis in the zone of stasis following burn,* Burns, Volume 38, Issue 2, Pages 283-289, March.
7. **David N. Herndon (2018).** *total burn care,* Elsevier, fifth edition
8. **Lê Thế Trung (2003).** *Bỏng- những kiến thức chuyên ngành"- NXB bản y học*
9. **Mathias Haefeli, Achun Elfering (2005).** *Pain assessment;* Eur. Spine, 2006, Jan., 15(suppl 1): S17-S24.
10. **Halkes SBA, et al. (2001).** *The use tannic acid in the local treatment of burn wounds: intriguing old and new perspectives.* Wounds. 2001; 13(4):144-158
11. **Nguyễn Ngọc Tuấn (2015).** *Nghiên cứu bào chế dung dịch Ceri nitrat và gel Ceri nitrat, bước đầu đánh giá tác dụng điều trị của chế phẩm tại vết thương bỏng; đề tài nghiên cứu cấp sở Khoa học và Công nghệ Hà Nội*
12. **Boeckx W, Blondeel P.N, Vandersteen K et al. (1992).** *"Effect of cerium nitrate-silver sulphadiazine on deepdermal burns: a histological hypothesis".* Burns 18(6):456-62.
13. **Gruner S, Diezel W, Strunk D, Eckert R, Siems W, Anhalt GJ (1991),** *"Inhibition of Langerhans cell ATPase and contact sensitization by lanthanides-role of T suppressor cells".* J Invest Dermatol.; 97:478-482
14. **Gruner S, Sehr I, Muller GM, Zwirner A, Strunk D, Sonnichsen N (1992),** *"Inhibition of histamine release from human granulocytes by ions of rare earth elements lanthanum and cerium".* Agents Actions. ;36:207-211
15. **Robert Cartotto (2017);** *Topical antimicrobial agents for pediatric burns,* Burns & Trauma 2017, 5:33
16. **Julian Vitse, Huidi Tchero, Sylvie Meaume (2018).** *Silver Sulfadiazine and Cerium Nitrate in Ischemic Skin Necrosis of the Leg and Foot: Results of a Prospective Randomized Controlled Study;* the international journal of lower extremity wounds; <https://journals.sagepub.com/home/ijl>
17. **Evans CH.** *Interesting and useful biochemical properties of lanthanides.* Trends Biochem Sci. 1983; 445-449