

Điều trị loãng xương: tiếp cận vấn đề qua y học thực chứng

Nguyễn Văn Tuấn (*)

Một số thuật ngữ Việt – Anh dùng trong bài này

Mật độ xương	Bone mineral density
Gãy xương	Fracture
Chu trình chuyển hóa xương	Bone remodelling
Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên	Randomized controlled clinical trials (RCT)
Y học thực chứng	Evidence-based medicine
Nguy cơ	Risk
Tỉ số nguy cơ	Relative risk
Hệ số hiệu nghiệm	Coefficient of efficacy
Chỉ số T	T-score
Chỉ số sinh hóa	Biochemical markers

Tóm lược. Loãng xương là bệnh hay hội chứng do mất chất khoáng trong xương và suy đổi cấu trúc xương hay gặp ở người cao tuổi, đặc biệt là phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh, hay đàn ông trong lúc tuổi cao. Hệ quả sau cùng của loãng xương là gãy xương, và gãy xương không chỉ làm giảm tuổi thọ, giảm chất lượng cuộc sống, gây ra nhiều biến chứng mà còn gây hao tổn tài chính gia đình và xã hội. Mục tiêu số một của điều trị loãng xương là giảm nguy cơ gãy xương cho bệnh nhân. Hiện nay trên thị trường có rất nhiều thuốc chống loãng xương, và vấn đề đặt ra là nên chọn thuốc nào cho bệnh nhân. Bài viết này đề nghị ứng dụng các nguyên lý của y học thực chứng để chọn thuốc tối ưu cho bệnh nhân. Hệ số hiệu nghiệm (HSHN; xác suất mà thuốc có thể làm giảm nguy cơ gãy xương ít nhất là 30%) được đề nghị sử dụng trong việc lựa chọn và đánh giá hiệu quả của thuốc. Dựa vào hệ số này, alendronate có hiệu quả cao nhất (với HSHN trên 0.95) trong các thuốc thuộc nhóm bisphosphonates. Song, quyết định chọn đối tượng để điều trị còn phải dựa vào mật độ xương, độ tuổi và tiền sử gãy xương. Thời gian điều trị có thể giới hạn trong vòng 3 năm, vì có bằng chứng cho thấy điều trị trên 5 năm có thể làm tăng nguy cơ gãy xương.

Loãng xương: một vấn đề y tế lớn

Loãng xương là một bệnh (hay cũng có thể gọi là *hội chứng*) nội tiết với hai đặc điểm chính: lực của xương bị suy yếu và cấu trúc của xương bị suy đồi [1]. Hệ quả của sự suy yếu xương và suy đồi cấu trúc xương là xương trở nên dễ bị gãy khi va chạm với một lực đối nghịch, như té chằng hạn. Các xương quan trọng thường bị gãy là xương cột sống (vertebrae), xương đùi (hip), cổ xương đùi (femoral neck) và xương tay. Gãy xương sườn và khung xương chậu (pelvis) cũng thường hay thấy trong các bệnh nhân có tuổi, và cũng có thể xem là hệ quả của loãng xương [2].

Gãy xương là một vấn đề y tế có tầm vĩ mô, bởi vì tần suất của nó trong dân số khá cao và ảnh hưởng của nó đến sức khỏe, nguy cơ tử vong, cũng như đến kinh tế của một quốc gia. Ở Việt Nam, một nghiên cứu dịch tễ học cho thấy khoảng 20% phụ nữ trên 60 tuổi có triệu chứng loãng xương [3]. Theo một nghiên cứu dịch tễ học trong người da trắng, cứ 2 phụ nữ sống đến tuổi 85 thì có 1 phụ nữ bị gãy xương, và cứ 3 đàn ông sống cùng độ tuổi thì có 1 người sẽ bị gãy xương [4]. Các tần suất này tương đương với tần suất mắc bệnh tim và ung thư. Thật vậy, nguy cơ bị gãy xương đùi trong phụ nữ tương đương với nguy cơ bị ung thư vú [5].

Gãy xương là một trong những nguyên nhân làm giảm tuổi thọ. Khoảng phân nửa các phụ nữ bị gãy xương bị chết trong 7 năm, và con số này trong nam giới là 5 năm. Nói cách khác, một khi nam giới bị gãy xương họ có nguy cơ chết sớm hơn nữ giới đến 2 năm [4,6]. Đối với những bệnh nhân may mắn sống sót sau gãy xương, họ cũng bị mắc nhiều biến chứng và chất lượng cuộc sống bị giảm đáng kể.

Vì một số bệnh nhân bị gãy xương mất khả năng lao động, hay giảm khả năng đi đứng và mức độ năng động, cho nên làm ảnh hưởng đến kinh tế của cả nước. Đó là chưa kể đến thời gian và tổn phí mà bệnh nhân phải nằm bệnh viện một thời gian. Theo phân tích của giới kinh tế, số tiền mà xã hội bị mất đi vì gãy xương lên đến con số 14 tỉ Mĩ kim (ở Mĩ) [7] và 6 tỉ đô-la ở Úc [8]. Mức độ thiệt hại kinh tế này còn lớn hơn cả chi phí cho các bệnh như tim mạch, ung thư và bệnh hen.

Yếu tố nguy cơ chính và chẩn đoán

Trong các yếu tố có ảnh hưởng đến nguy cơ gãy xương, mật độ xương thấp là yếu tố số một [9]. Mật độ xương (bone mineral density hay BMD) như tên gọi, là lượng chất khoáng tính bằng gram trên mỗi cm vuông (g/cm^2) của một xương nào đó. Xương thường được quan tâm nhiều nhất là xương cột sống (lumbar spine) và đặc biệt là xương đùi.

Mật độ xương đùi tăng giảm tùy theo độ tuổi [10]. Trong giai đoạn dậy thì, mật độ xương tăng rất nhanh và đạt mức độ đỉnh (peak BMD) vào độ tuổi từ 20 đến 30, tùy theo sắc dân. Sau độ tuổi này, mật độ xương bắt đầu suy giảm, và mức độ suy giảm (hay mất xương) một cách đáng kể sau thời kỳ mãn kinh. Theo nghiên cứu dịch tễ học, mật độ xương của một phụ nữ vào độ tuổi 60 chỉ bằng 50% so với mật độ đỉnh vào tuổi “xuân thì”. Do đó, Tổ chức y tế thế giới (WHO) đề nghị định nghĩa loãng xương bằng cách so sánh mật độ xương hiện tại với mật độ xương cao nhất ở tuổi 20-30, và mức độ khác biệt này được diễn tả bằng chỉ số T. Chỉ số T trong thực tế là số mức độ khác biệt giữa mật độ xương hiện tại và mật độ xương ở tuổi 20-30, mà đơn vị tính toán là độ lệch chuẩn (standard deviation).

Chẳng hạn như trong quần thể người da trắng, mật độ xương đùi cao nhất trong tuổi 20-30 là khoảng $1,00 \text{ g/cm}^2$, với độ lệch chuẩn là $0,12 \text{ g/cm}^2$. Do đó, nếu mật độ xương của một phụ nữ ở tuổi 60 là $0,70 \text{ g/cm}^2$, thì chỉ số T của phụ nữ này là: $(0,70 - 1,00)/0,12 = -2,5$. (Tức là mật độ xương hiện tại thấp hơn mật độ xương lúc ở tuổi 20-30 đến 2,5 độ lệch chuẩn). Theo đề nghị của WHO, bất cứ phụ nữ nào có chỉ số T bằng hay dưới -2,5 thì được chẩn đoán là có “loãng xương” (hay osteoporosis). Khi chỉ số T trong khoảng -2,4 đến -1,00 thì chẩn đoán là *osteopenia* (mỏng xương). Do đó, một chẩn đoán *loãng xương* cũng đồng nghĩa với mật độ xương ở trong tình trạng thấp. Những người bị loãng xương có nguy cơ gãy xương tăng gấp 3 đến 5 lần so với người không bị loãng xương.

Một yếu tố nguy cơ quan trọng khác là tiền sử gãy xương. Một khi bệnh nhân đã bị gãy xương, nguy cơ gãy xương lần thứ hai gia tăng từ 2 đến 3 lần so với nguy cơ trung bình trong dân số [11].

Yếu tố di truyền cũng rất quan trọng. Phụ nữ có mẹ từng bị gãy xương thường có mật độ xương thấp hơn trung bình, và họ cũng có nguy cơ gãy xương cao gấp 3 lần so với phụ nữ mà mẹ chưa từng bị gãy xương [12].

Mục tiêu của điều trị

Qua những vấn đề vừa trình bày trên, có thể thấy việc điều trị loãng xương phải nhắm vào 3 mục tiêu chính sau đây:

Thứ nhất là phòng chống hay giảm thiểu nguy cơ gãy xương. Đây là mục tiêu hàng đầu mang tính chiến lược, vì làm thuyên giảm nguy cơ gãy xương cũng có nghĩa là góp phần vào việc nâng cao tuổi thọ của bệnh nhân, góp phần duy trì năng suất lao động cho xã hội.

Thứ hai là như đề cập trên những bệnh nhân đã bị gãy xương thường có nguy cơ gãy xương lần nữa rất cao; cho nên đối với những bệnh nhân này, mục tiêu điều trị là nhằm ngăn chặn nguy cơ gãy xương lần thứ hai hay lần kế tiếp.

Thứ ba là ngăn chặn tình trạng mất chất khoáng trong xương. Như đề cập trên, mật độ xương thấp là nguyên nhân quan trọng nhất dẫn đến gãy xương; thành ra, mục tiêu quan trọng của điều trị là ngăn ngừa hay làm giảm tình trạng mất chất khoáng trong xương, nhất là sau thời kì mãn kinh.

Cơ chế của thuốc chống gãy xương

Xương là một kết tinh của hai quá trình sinh học đối nghịch nhau: tạo xương (bone formation) và hủy xương (bone resorption). Quá trình sinh học này còn được gọi bằng một thuật ngữ “bone remodelling” mà tôi tạm dịch là *chu trình chuyển hóa xương*. Hai nhóm tế bào này “cạnh tranh” nhau từng giây phút trong cơ thể con người. Trong độ tuổi dậy thì và trưởng thành các tế bào tạo xương hoạt động mạnh hơn các tế bào hủy xương, cho nên xương tăng trưởng nhanh. Nhưng đến thời kì sau mãn kinh, vì sự suy giảm của hormone nữ, các tế bào hủy xương trở nên hoạt động mạnh hơn tế bào tạo xương, và do đó dẫn đến tình trạng mất chất khoáng trong xương.

Do đó các thuật điều trị chống loãng xương thường nhắm vào một trong hai cơ chế này: hoặc là tăng khả năng tạo xương, hoặc là chống hủy xương. Hiện nay, trên thị trường thuốc chống gãy xương có khá nhiều loại thuốc, nhưng có thể chia các loại thuốc này thành hai nhóm: nhóm 1 có công năng chống hủy xương (còn gọi là anti-resorptive therapies), và nhóm 2 là các thuốc có công năng làm tăng tạo xương (còn gọi là anabolic agents).

Trong các thuốc thuộc nhóm 1 gồm có các thuốc trong gia đình hóa học có tên là bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate, ibandronate, v.v...), thay thế hormone nữ (hormone replacement therapy, hay HRT), vitamin D, và calcium. Trong các thuốc thuộc nhóm 2 gồm có PTH và strontium. Ngoài ra, các thuốc như hormone tăng trưởng (growth hormone) và statins cũng được xếp vào nhóm làm tăng tế bào tạo xương.

Bảng 1. Một số loại thuốc hiện đang có trên thị trường được chấp nhận cho điều trị loãng xương

Thuốc	Nhóm và công năng	Tên ngoài thị trường
Calcium	Căn bản, chống hủy xương	Ozecal, Caltrate, v.v...
Vitamin D	Căn bản, chống hủy xương	Calciferol, Rocaltrol ^a , Calderol, v.v...

Calcitonin	Thyroid hormone	Miacalcin, Calcimar, Caltine
Alendronate	Bisphosphonate, chống hủy xương	Fosamax
Etidronate	Bisphosphonate, chống hủy xương	Didronel
Risedronate	Bisphosphonate, chống hủy xương	Actonel
Ibandronate	Bisphosphonate, chống hủy xương	Boniva (Âu châu, Mĩ)
Raloxifene	Hormones, selective estrogen receptor modulator (SERM), chống hủy xương	Evista
HRT	Hormones, chống hủy xương	Premarin, Provera, Estriol, Climara, Estrace, v.v...
Fluoride	Căn bản, tăng tạo xương (anabolic agents)	Neutracare, Fluorigard, Phos-Flur, v.v...
Parathyroid hormone (PTH)	Hormones, tăng tạo xương	Forteo
Strontium	Tăng tạo xương	Metastron

^aNgoài điều trị loãng xương, Rocaltrol được sử dụng trong việc điều trị loãng xương liên quan đến suy thận kinh niên và rối loạn suy tuyến cận giáp (hypoparathyroidism).

Y học thực chứng

Vấn đề đặt ra cho bệnh nhân và bác sĩ là nên chọn thuốc nào để đem lại hiệu quả tối ưu cho bệnh nhân. Tôi đề nghị vấn đề này nên được tiếp cận qua các nguyên lí của lí thuyết y học thực chứng (evidence-based medicine).

Nói một cách ngắn gọn, y học thực chứng là một phương pháp thực hành y khoa dựa vào các dữ kiện y học một cách sáng suốt và có ý thức, nhằm nâng cao chất lượng chăm sóc bệnh nhân. Các dữ kiện y học ở đây là kết quả nghiên cứu y khoa đã được công bố trên các tập san y học chuyên môn. Sử dụng dữ kiện y học một cách “sáng suốt và có ý thức” có nghĩa là người thầy thuốc phải cân nhắc, đánh giá, phân loại các dữ kiện nghiên cứu y học, kết hợp cùng kinh nghiệm lâm sàng và thông tin từ bệnh nhân. Tóm lại, cái “giáo lí” căn bản của y học thực chứng là bệnh nhân cùng làm việc với bác sĩ, trang bị bằng các dữ kiện khoa học, để đi đến một quyết định, một sự lựa chọn tối ưu cho bệnh nhân [13].

Theo y học thực chứng, bằng chứng khoa học có giá trị cao nhất là những nghiên cứu lâm sàng đối chứng (hay “Controlled clinical trials”). Đây là một loại nghiên cứu rất tốn kém, và là một thước đo chuẩn về sự hiệu nghiệm của các loại dược phẩm, hay thuật chữa trị. Trong nghiên cứu này, nhà nghiên cứu cẩn thận tuyển chọn một số bệnh nhân theo những tiêu chuẩn đã định trước; rồi ngẫu nhiên chia thành hai (hay nhiều hơn hai) nhóm: nhóm 1 sẽ không được điều trị (gọi là nhóm đối chứng); nhóm 2 được điều trị bằng một loại thuốc mà người ta nghĩ là sẽ có hiệu nghiệm. Nhóm hai này có thể được chia thành nhiều nhóm dựa theo liều lượng của thuốc. Hai nhóm bệnh nhân sẽ được theo dõi trong một thời gian, và trong thời gian đó, nhà nghiên cứu sẽ quan sát những biến chuyển sinh hóa liên quan bệnh tật. Sau khi thời gian theo dõi kết thúc, nhà nghiên cứu phân tích và so sánh mối tương quan giữa các thuốc (và liều lượng thuốc), các yếu tố sinh hóa, và quá trình bệnh lý giữa hai nhóm bệnh nhân để đi đến một kết luận về mức độ hiệu nghiệm của thuốc.

Vì có nhiều nghiên cứu lâm sàng cho cùng một vấn đề, cho nên, một loại bằng chứng khác có giá trị cao hơn là các phân tích tổng hợp (còn gọi là “meta-analysis”). Nói một cách ngắn gọn, đây là một nghiên cứu trên nhiều nghiên cứu. Trong thực tế, đây là một sự tổng hợp và hệ thống hóa kết quả từ nhiều nghiên cứu khác nhau, như tổng kết các thử nghiệm lâm sàng đối chứng. Trong nghiên cứu này, nhà nghiên cứu ứng dụng các phương pháp thống kê phức tạp (gọi là phân tích khuynh tâm) để phân tích tất cả các kết quả từ các nghiên cứu độc lập trên thế giới, và qua đó đưa đến một kết luận về một vấn đề y học. Chẳng hạn như để xác định xem bisphosphonates có hiệu nghiệm chống gãy xương hay không, nhà nghiên cứu dùng các phương pháp thống kê để tổng hợp các nghiên cứu và ước tính mức độ hiệu nghiệm của một nhóm thuốc.

Bảng 2. Y học thực chứng và giá trị khoa học của bằng chứng nghiên cứu

Nấc thang giá trị (từ thấp đến cao)	Bằng chứng rút ra từ những ...
1 (thấp nhất)	kinh nghiệm lâm sàng, ý kiến của chuyên gia và giáo sư, hay những câu chuyện mang tính truyền miệng.
2	nghiên cứu cơ bản trên chuột, thỏ ... hay các nghiên cứu trong ống nghiệm.
3	nghiên cứu đối chứng (case-control studies) không qua can thiệp bằng điều trị.
4	nghiên cứu có theo dõi bệnh nhân từ lúc chưa có bệnh cho đến khi có bệnh (observational, longitudinal studies)
5	nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (randomized controlled clinical trials, RCTs)
6 (cao nhất)	phân tích tổng hợp từ các RCTs (còn gọi là meta-analysis)

Đo lường hiệu quả chống gãy xương

Nhưng đo lường hiệu quả chống gãy xương phải dựa vào tiêu chí nào? Trong nghiên cứu loãng xương, hai tiêu chí thường được sử dụng trong việc đo lường và đánh giá hiệu quả của thuốc là: (a) tỉ số nguy cơ (relative risk) gãy xương, và (b) phần trăm giảm thiểu tình trạng mất chất khoáng trong xương.

Tỉ số nguy cơ (TSNC) gãy xương, như tên gọi là tỉ số của hai nguy cơ. Tử số của TSNC là nguy cơ gãy xương của nhóm được điều trị, và mẫu số là nguy cơ của nhóm không được điều trị. Vì thế, một TSNC < 1 có nghĩa là thuốc có hiệu quả giảm nguy cơ gãy xương; TSNC = 1 có nghĩa là thuốc hoàn toàn chẳng có hiệu nghiệm chống gãy xương; và TSNC > 1 có nghĩa là thuốc làm tăng nguy cơ gãy xương. Danh từ “nguy cơ” là dịch từ danh từ “risk”. Nguy cơ, trong thực tế, là một tỉ lệ phát bệnh (incidence) có thể biểu hiện bằng phần trăm.

Hãy lấy một ví dụ cụ thể để minh họa cho khái niệm nguy cơ và TSNC. Một nghiên cứu theo dõi hai nhóm bệnh nhân: nhóm placebo (giả dược) gồm 1000 bệnh nhân, và nhóm được điều trị bằng alendronate cũng 1000 bệnh nhân. Sau 3 năm theo dõi, nhóm giả dược có 100 người bị gãy xương, và nhóm alendronate có 40 người bị gãy xương. Do đó, nguy cơ gãy xương trong nhóm giả dược là 0,10 (hay 10%), và nhóm alendronate là 0,04 (hay 4%). Và theo đó, TSNC được tính bằng tỉ số $0,04 / 0,10 = 0,40$. Như vậy TSNC là 0,4, hay nói cách khác, điều trị bệnh nhân bằng alendronate làm giảm nguy cơ gãy xương 60% (lấy 1 trừ cho TSNC, và nhân cho 100).

Tiêu chí thứ hai để đánh giá sự hiệu nghiệm của thuốc là so sánh mức độ thay đổi mật độ xương trong hai nhóm giả dược và nhóm được điều trị. Với ví dụ trên, nếu qua 3 năm theo dõi và điều trị, mật độ xương trong nhóm giả dược mất trung bình 1%, và trong nhóm alendronate tăng 4%. Do đó, mức độ khác biệt của tỉ lệ chống giảm xương là $4 - (-1) = 5\%$. Nói cách khác, điều trị bằng alendronate đem lại lợi ích thực (net benefit) là tăng mật độ xương 5%.

Ý nghĩa của mức độ dao động của TSNC

Tất cả các nghiên cứu lâm sàng dùng để thẩm định hiệu quả các loại thuốc chống gãy xương, như các thử nghiệm khác, đều phải dựa vào một hay hai nhóm đối tượng bệnh nhân. Các đối tượng này được tuyển chọn qua những tiêu chuẩn lâm sàng cụ thể như độ tuổi, tình trạng bệnh tật, mật độ xương, tiền sử gãy xương, v.v... Việc phân chia bệnh nhân thành 2 nhóm bắt buộc phải làm một cách ngẫu nhiên, không có sự can thiệp của bác sĩ hay bệnh nhân.

Các yếu tố kỹ thuật này có nghĩa rằng TSNC ước tính từ các nghiên cứu như thế mang tính bất định. Chẳng hạn như nếu một nghiên cứu được lặp đi lặp lại nhiều lần trong nhiều nhóm đối tượng khác nhau, thì TSNC của từng nghiên cứu sẽ không giống nhau, mà dao động trong một xác suất nào đó. Theo lý thuyết xác suất thống kê, mức độ dao động của TSNC tùy thuộc vào số lượng đối tượng nghiên cứu, số lượng (và tỉ lệ) gãy xương của từng nghiên cứu. Một nghiên cứu với nhiều (hàng ngàn) đối tượng bệnh nhân và nhiều trường hợp gãy xương thì ước tính TSNC sẽ chính xác hơn là nghiên cứu nhỏ với vài chục bệnh nhân.

Ý nghĩa quan trọng của mức độ dao động là nó phản ánh độ tin cậy (reliability) của TSNC. Độ dao động càng thấp, ước tính TSNC có độ tin cậy càng cao; độ dao động càng cao, mức độ tin cậy của TSNC càng thấp. Thông thường, độ dao động của TSNC thường được thể hiện khoảng tin cậy 95% (còn gọi là 95% confidence interval). Để giải thích [một cách rất đơn giản với vài giả định] ý nghĩa của khoảng tin cậy 95%, tôi sẽ lấy một ví dụ sau đây.

Nghiên cứu	Tỉ số nguy cơ	Khoảng tin cậy 95%
A	0,6	0,50 đến 0,70
B	0,6	0,05 đến 0,95

Tuy hai nghiên cứu A và B đều ước tính TSNC gãy xương là 0,6, nhưng nghiên cứu A có độ dao động thấp hơn nghiên cứu B. Khoảng tin cậy 95% của nghiên cứu A có nghĩa rằng xác suất mà TSNC gãy xương dao động từ 0,5 đến 0,7 là 95%. Nói cách khác, nếu có 100 nghiên cứu tương tự, sẽ có 95 nghiên cứu ước tính TSNC trong khoảng từ 0,5 đến 0,7. Tương tự, nếu 100 nghiên cứu được tiến hành theo một qui trình của nghiên cứu B thì TSNC sẽ biến đổi từ 0,05 đến 0,95.

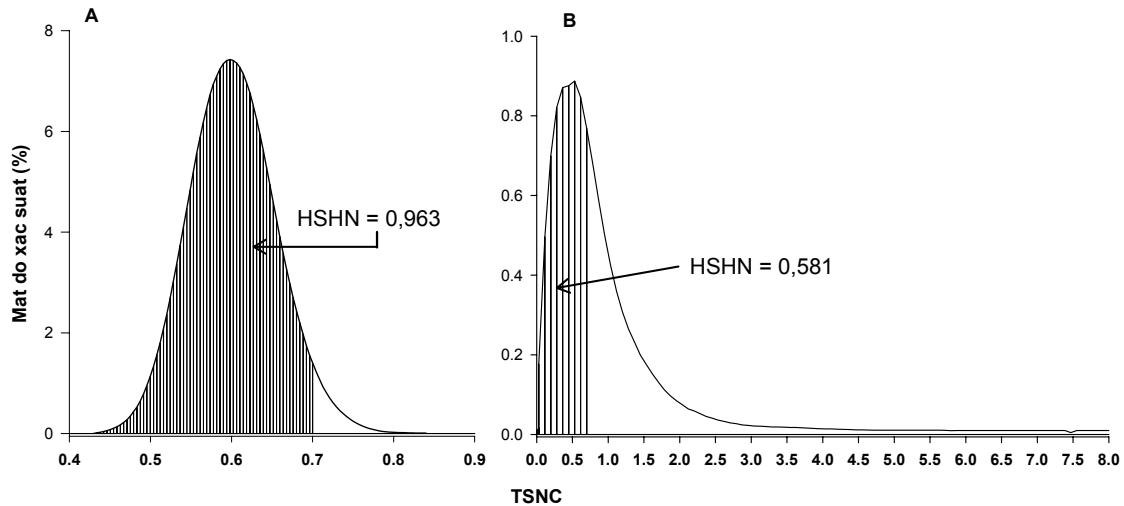
Vì thế, việc lựa chọn một thuốc (hay thuật điều trị) không chỉ nên dựa vào TSNC như nhiều tác giả Tây phương hay nói đến, mà cần phải cân nhắc độ dao động của TSNC nữa. Đây là một điểm cực kì quan trọng, bởi vì trong y văn, người ta thường so sánh mức độ hiệu quả của thuốc bằng TSNC mà chẳng xem xét đến độ dao động của nó.

Hệ số hiệu nghiệm (Coefficient of efficacy)

Vấn đề đặt ra là làm sao chúng ta có thể sử dụng thông tin từ độ dao động (hay khoảng tin cậy 95%) để đi đến một quyết định tối ưu?

Tôi đề nghị chúng ta dựa vào định nghĩa về hiệu nghiệm. Đúng trên quan điểm lâm sàng thực tế, một thuốc hay thuật điều trị làm giảm nguy cơ gãy xương chỉ 5% hay 10% không thể xem là có hiệu nghiệm, cho dù mức độ giảm thiểu này có ý nghĩa thống kê. Theo ý kiến của phần lớn chuyên gia lâm sàng, hiệu nghiệm chỉ có thể có ý nghĩa lâm sàng và đem lại lợi ích cho bệnh nhân nếu thuốc đó có khả năng làm giảm nguy cơ

gãy xương tối thiểu là 30%. Nói cách khác, *hiệu nghiệm* tương đương với $TSNC < 0,70$, hay phát biểu theo ngôn ngữ của xác suất: $P_{\text{(hiệu nghiệm)}} = P_{\text{(TSNC < 0,7)}}$ (“P” có nghĩa là “xác suất”). Do đó, tôi đề nghị gọi $P_{\text{(hiệu nghiệm)}}$ là **Hệ số hiệu nghiệm**.



Biểu đồ 1: Hệ số hiệu nghiệm cho nghiên cứu **A** (bên trái; với $TSNC = 0,6$ và khoảng tin cậy 95%: 0,5 đến 0,7) và nghiên cứu **B** (bên phải; với $TSNC = 0,6$ và khoảng tin cậy 95%: 0,05 đến 0,95). Hệ số hiệu nghiệm thực chất là diện tích của đường biểu diễn khi $TSNC$ dưới 0.7. Tổng diện tích của đường biểu diễn là 1. Trong nghiên cứu A, mật độ phân phối của $TSNC$ cao hơn mật độ trong nghiên cứu B.

Cách tính hệ số hiệu nghiệm sẽ được giải thích trong ghi chú [14]. Trong ví dụ trên (bạn đọc có thể kiểm tra), với nghiên cứu A, $TSNC = 0,6$, khoảng tin cậy 95% = 0,5 đến 0,7, $P_{\text{(hiệu nghiệm)}} = 0,963$. Đối với nghiên cứu B, $TSNC = 0,6$, khoảng tin cậy 95% = 0,05 đến 0,95, $P_{\text{(hiệu nghiệm)}} = 0,581$. Như vậy dựa vào định nghĩa hiệu nghiệm, thuốc A có hiệu quả cao hơn (vì xác suất 0,96) so với thuốc B (xác suất chỉ 0,58), mặc dù cả hai thuốc có $TSNC$ giống nhau.

Do đó, ý nghĩa của hệ số hiệu nghiệm (HSHN) rất dễ hiểu, vì nó giới hạn giữa 0 và 1. Nếu HSHN bằng 0, thuốc coi như vô hiệu nghiệm hay có hiệu nghiệm quá thấp; thuốc có HSHN khoảng 0,1 đến 0,5 có thể xem là trung bình; giữa 0,5 và 0,9 là trên trung bình; và trên 0,9 đến 1 là có hiệu nghiệm cao hay rất cao.

Hiệu quả chống gãy xương cột sống

Trong thời gian khoảng hai thập niên qua, đã có rất nhiều nghiên cứu lâm sàng với hàng vạn bệnh nhân để tìm hiểu hiệu quả lâm sàng của các loại thuốc chống gãy xương. Khi nói đến “gãy xương”, các nhà nghiên cứu phân biệt hai loại gãy xương: gãy xương cột sống hay biến dạng cột sống (có khi còn gọi là vertebral deformity), và gãy xương không phải ở cột sống (như xương đùi, xương tay, xương chân, xương sườn,

v.v...). **Bảng số 1** trình bày kết quả một phân tích tổng hợp do các nhà nghiên cứu Canada thực hiện [15].

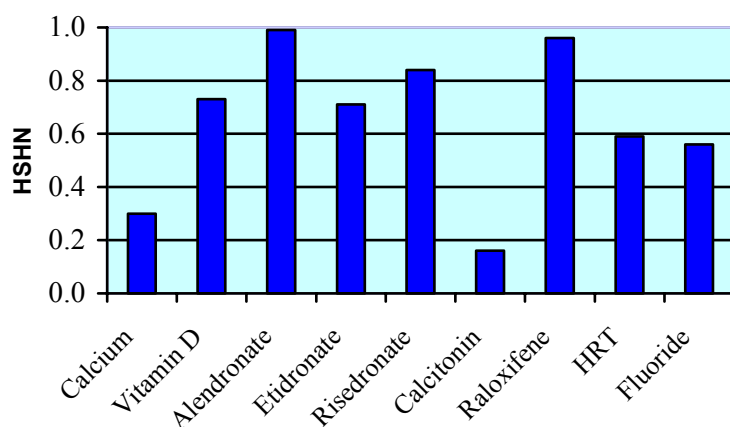
Bảng 1. Hiệu quả chống gãy xương cột sống của các loại thuốc thông dụng

Thuốc	Số công trình nghiên cứu lâm sàng và số bệnh nhân ¹	Tỉ số nguy cơ (gãy xương cột sống)	Khoảng tin cậy 95% của tỉ số nguy cơ
Calcium	5 (576)	0,77	0,54 – 1,09
Vitamin D	8 (1130)	0,63	0,45 – 0,88
Alendronate	8 (9960)	0,52	0,43 – 0,65
Etidronate	9 (1076)	0,63	0,44 – 0,92
Risedronate	5 (2604)	0,64	0,54 – 0,77
Calcitonin	1 (1108)	0,79	0,62 – 1,00
Raloxifene	1 (6828)	0,60	0,50 – 0,70
HRT	5 (3117)	0,66	0,41 – 1,07
Fluoride	5 (646)	0,67	0,38 – 1,19

Chú thích: ¹số ngoài ngoặc là số công trình nghiên cứu và số trong ngoặc là số lượng bệnh nhân nghiên cứu.

Qua bảng tóm lược này, nói chung tất cả các loại thuốc trong nhóm bisphosphonates, bổ sung calcium, vitamin D, calcitonin, raloxifene, HRT và fluoride đều có khả năng chống gãy xương cột sống. Song, mức độ hiệu quả của các thuốc này rất khác nhau. Chẳng hạn như, calcium có hiệu quả giảm nguy cơ gãy xương cột sống khoảng 23%, tương đương (hay cao hơn khi so) với calcitonin (giảm 21%). Các thuốc có hiệu quả trung bình là HRT (giảm 34%), Fluoride (33%), vitamin D (37%), risedronate (36%), và etidronate (37%). Các thuốc nằm trong nhóm có hiệu quả chống gãy xương cột sống cao nhất là alendronate (giảm 48%) và có thể kể đến Raloxifene (40%).

Nhưng khi phân tích dựa vào hệ số hiệu nghiệm (xem **Biểu đồ 2**) cho chúng ta một cái nhìn và so sánh rõ ràng hơn. Rõ ràng qua biểu đồ này, alendronate có hệ số hiệu nghiệm cao nhất vì xác suất mà alendronate giảm nguy cơ gãy xương từ 30% trở lên có thể lên đến 0,99. Thuốc có hiệu nghiệm cao kế tiếp là Raloxifene, với HSNH 0,96. Các loại thuốc có HSNH trung bình hay trên trung bình là Risedronate (0,84), Etidronate (0,71), vitamin D (0,73), HRT (0,59). Các thuốc có HSNH thấp hơn hay khoảng 0,5 là calcium (0,30), fluoride (0,56), và thấp nhất là calcitonin (0,16).



Biểu đồ 2. Hệ số hiệu nghiệm chống gãy xương cột sống

Hiệu quả chống gãy xương khác (ngoài cột sống)

Đối với hiệu quả chống gãy các xương khác ngoài xương cột sống (sẽ gọi tắt là *xương ngoài cột sống*), **Bảng số 2** và **Biểu đồ 3** sau đây tóm lược sau đây cho thấy một “bức tranh” rất khác so với chống gãy xương cột sống:

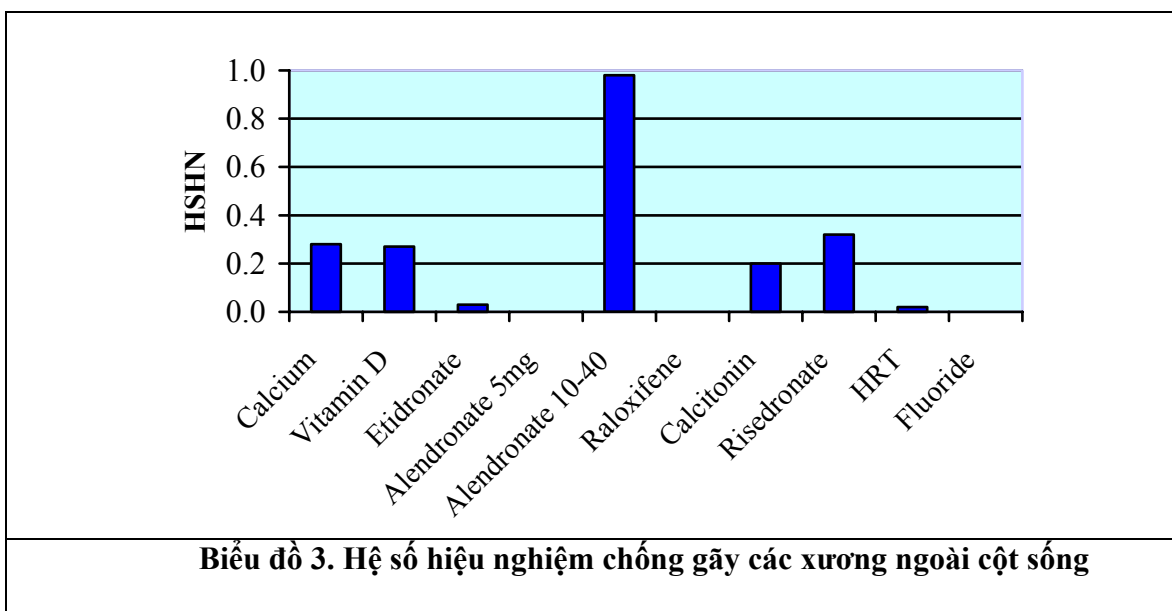
- Alendronate với liều lượng 5 mg, HRT, Fluoride, Etidronate, Raloxifene gần như chẳng có hiệu nghiệm gì đáng kể;
- Ngược lại, bổ sung calcium, vitamin D, calcitonin, và risedronate có hiệu nghiệm chống gãy xương ngoài cột sống khá cao;
- Tuy nhiên, Alendronate với liều lượng cao như 10-40 mg có hiệu nghiệm chống gãy xương ngoài cột sống rất cao, với HSHN lên đến 0,98.

Bảng 2. Hiệu quả chống gãy xương khác (không phải xương cột sống) của các loại thuốc thông dụng

Thuốc	Số công trình nghiên cứu lâm sàng và số bệnh nhân	Tỉ số nguy cơ (gãy xương khác không phải xương cột sống)	Khoảng tin cậy 95% của tỉ số nguy cơ
Calcium	2 (222)	0,86	0,43 – 1,72
Vitamin D	6 (6187)	0,77	0,57 – 1,04
Etidronate	7 (867)	0,99	0,69 – 1,42
Alendronate 5 mg	8 (8603)	0,87	0,73 – 1,02

Alendronate 10-40 mg	6 (3723)	0,51	0,38 – 0,69
Raloxifene	2 (6961)	0,91	0,79 – 1,06
Calcitonin	1 (1245)	0,80	0,59 – 1,09
Risedronate	7 (12958)	0,73	0,61 – 0,87
HRT	6 (3986)	0,87	0,71 – 1,08
Fluoride	5 (950)	1,46	0,92 – 2,32

Chú thích: ¹số ngoài ngoặc là số công trình nghiên cứu và số trong ngoặc là số lượng bệnh nhân nghiên cứu. Bảng này trích từ tập san Endocr Rev [15].



Biểu đồ 3. Hệ số hiệu nghiệm chống gãy các xương ngoài cột sống

Gần đây, tôi và đồng nghiệp có tiến hành một phân tích tổng hợp về sự hiệu nghiệm của các thuốc bisphosphonates trong việc phòng chống gãy xương đùi [15]. Theo kết quả phân tích, các thuốc trong nhóm bisphosphonates có hiệu quả làm giảm nguy cơ gãy xương đùi đến 42%. Nhưng mức độ hiệu nghiệm cũng khác nhau giữa các loại thuốc. Chẳng hạn như hệ số hiệu nghiệm của alendronate là 0,90, tương đối cao hơn risedronate (0,75).

Hiệu quả làm ngăn ngừa tình trạng mất xương

Đối với tiêu chí thứ hai (tức mức độ tăng trưởng mật độ xương), phân tích tổng hợp [16] cho thấy thuốc alendronate có hiệu quả lớn nhất với tỉ lệ tăng mật độ xương lên đến 7,5%, tương đương với các thuốc trong nhóm HRT (6,7%). Các thuốc như etidronate và risedronate có tỉ lệ tăng mật độ xương cột sống khoảng 4% đến 5%. Bổ sung calcium cũng tăng mật độ xương khoảng 1,7%, cao hơn vitamin D (chỉ 0,4%). Nói chung, dù mật độ xương tăng khá khiêm tốn, nhưng ảnh hưởng của thuốc đến việc phòng chống gãy xương thì rất đáng kể.

Sự thật trên đây còn có nghĩa là khi theo dõi sự hiệu ứng của điều trị loãng xương, chúng ta không nên chỉ đánh giá qua tỉ lệ tăng mật độ xương. Thật vậy, mật độ xương tăng rất chậm, và nó không phải là tiêu chí lí tưởng để thẩm định sự hiệu nghiệm của thuốc chống loãng xương. Một cách theo dõi và thẩm định chính xác hơn là dùng các *chỉ số sinh hóa* (biochemical markers) đo lường mức độ chuyển hóa xương (bone remodelling). Các markers này thường tăng hay giảm rất nhanh sau khi bệnh nhân dùng thuốc, và do đó rất lí tưởng trong việc theo dõi hiệu ứng của thuốc.

Có khi các chỉ số sinh hóa này giảm 50% trong vòng 3 tháng sau khi dùng thuốc. Có hai loại markers: một loại phản ánh mức độ hủy xương (bone resorption markers), và một loại phản ánh mức độ tạo xương (bone formation markers). Các chỉ số sinh hóa tạo xương thông thường gồm có bone alkaline phosphatase (BSAP), osteocalcin (OC), procollagen type I C-propeptide (PICP), và procollagen type I N-propeptide (PINP). Các chỉ số sinh hóa phản ánh tình trạng hủy xương thường được sử dụng để theo dõi hiệu ứng của thuốc gồm có N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (NTX), C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX), và tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). Tuy nhiên một yếu điểm của các chỉ số sinh hóa này là độ tin cậy của chúng không cao như độ tin cậy của mật độ xương, vì chúng hay biến đổi theo thời gian lấy mẫu máu hay mẫu nước tiểu.

Đối tượng: Ai cần được điều trị ?

Câu trả lời tưởng rất đơn giản: ai có nguy cơ gãy xương cao. Nhưng thế nào là “nguy cơ cao” và và gãy xương nào? Do đó, câu hỏi đặt ra hàng loạt câu hỏi khác. Theo y học thực chứng, điều trị cần phải dựa vào bằng chứng nghiên cứu. Và bằng chứng nghiên cứu về hiệu quả của thuốc thường được đúc kết từ hai nhóm bệnh nhân sau đây: bệnh nhân nữ, sau thời kì mãn kinh với chẩn đoán loãng xương (tức là chỉ số T của BMD dưới -2.5) hay có tiền sử bị gãy xương cột sống một lần. Do đó, các bệnh nhân này là đối tượng cho điều trị chống gãy xương. Nói chung, “chiến lược” điều trị có thể tóm tắt như sau [17]:

- Nếu chỉ số T của mật độ xương trên -1, không cần điều trị. Nếu chỉ số T nằm trong khoảng -1 đến -2.4 và có gãy xương thì nên điều trị. Nhưng nếu chỉ số T dưới -2.5 nên điều trị, bất kể bệnh nhân đã hay chưa bị gãy xương.
- Nếu bệnh nhân than phiền các triệu chứng sau thời kì mãn kinh (như nóng bừng, âm hộ khô rát, tính tình trở nên cáu gắt, v.v...) có thể cân nhắc dùng HRT.
- Trong thời kì sau mãn kinh hơn 20 năm, có thể dùng raloxifene hay bisphosphonates.

- Đối với phụ nữ trên 75 tuổi, bisphosphonates có thể dùng để chống gãy xương đùi, một dạng gãy xương nguy hiểm nhất.
- PTH chỉ nên dùng trong các trường hợp loãng xương nặng (như chỉ số T dưới -4) và đã bị gãy xương.
- Dùng calcium cho các trường hợp bệnh nhân trên 65 tuổi, và thêm vitamin D nếu bệnh nhân thiếu vitamin D.

Có thể minh họa chiến lược trên bằng một vài tình huống như sau:

- *Phụ nữ với chẩn đoán loãng xương và có tiền sử gãy xương sau tuổi 50 nên được điều trị*, vì nhóm bệnh nhân này có nguy cơ gãy xương rất cao trong vòng 5 năm. Thuốc điều trị có thể là alendronate, risedronate, raloxifene, parathyroid hormone hay strontium ranelate.
- *Phụ nữ với mật độ xương tương đối thấp (osteopenia) nhưng có tiền sử gãy xương sau tuổi 50 cũng nên được điều trị* để ngăn ngừa gãy xương thêm một lần nữa. Các thuốc đã được chứng minh có hiệu quả cho nhóm bệnh nhân này gồm có alendronate, risedronate và raloxifene.
- *Phụ nữ với chẩn đoán loãng xương nhưng chưa gãy xương cũng nên được điều trị* để phòng chống gãy xương và chống mất xương. Bằng chứng về hiệu quả chống gãy xương trong nhóm này gồm có thuốc alendronate, raloxifene và risedronate.
- *Phụ nữ với mật độ xương tương đối thấp nhưng chưa gãy xương sau tuổi 50 không cần phải điều trị*, vì nguy cơ gãy xương trong nhóm này rất thấp. Có thể theo dõi trong vòng 1 đến 3 năm xem mật độ xương có giảm hay không, và trong thời gian này có thể dùng calcium để phòng ngừa gãy xương.

Vài trường hợp cụ thể sau đây có lẽ sẽ giúp cho các tình huống trở nên rõ ràng hơn:

	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3
Mô tả tình trạng	Phụ nữ 49 tuổi, quan tâm đến nguy cơ gãy xương, chẩn đoán loãng xương với chỉ số T = -2.7	Phụ nữ 65 tuổi hay bị đau lưng. Mãn kinh lúc 50 tuổi. Không muốn dùng HRT vì sợ bị ung thư vú.	Đàn ông 80 tuổi bị gãy xương đùi phải khi bị té.
Khám tổng quát	Mãn kinh từ năm 45 tuổi. Không có triệu	Chiều cao hiện nay thấp hơn chiều cao	Bệnh nhân đi đứng rất khó và hay bị té.

	chứng bất thường nào. Có mẹ từng bị gãy xương đùi lúc 79 tuổi.	lúc còn trẻ đến 8 cm. Bị gãy xương tay trong một lần té.	
Có nên điều tra thêm?	Nên. Cần phải thử nghiệm thêm để chắc chắn rằng bệnh nhân không bị hyperparathyroidism, bệnh thyroid, và thiếu vitamin D	Nên đo mật độ xương xem có bị loãng xương hay không. Chiều cao bị giảm là một yếu tố nguy cơ mất xương.	Không. Bệnh nhân cần được điều trị để phòng chống gãy xương lần nữa.
Có nên sử dụng X quang?	Nên. Có thể cột sống bệnh nhân bị suy đồi mà không hay biết, và X quang có thể phát hiện.	Nên. Có thể bệnh nhân than đau lưng là do gãy xương cột sống.	Không. Bệnh nhân đã bị gãy xương đùi và đó là dấu hiệu rõ nhất về loãng xương.
Nếu kết quả X quang không có gãy xương, có nên điều trị không?	Không. Mục tiêu chính của điều trị là chống gãy xương. Nguy cơ gãy xương trong vòng 10 năm tới của bệnh nhân rất thấp, không cần điều trị.	Còn tùy thuộc vào kết quả mật độ xương. Nếu có loãng xương, nên điều trị. Nếu không, chưa cần điều trị.	
Nếu kết quả X quang cho thấy có gãy xương, có nên điều trị không?	Nên. Vì một khi đã bị gãy xương, bệnh nhân có nguy cơ rất cao sẽ tiếp tục gãy xương.	Nên. Kết quả cho thấy bệnh nhân có 3 đốt sống bị suy thoái hay gãy. Nên điều trị.	
Sử dụng thuốc nào?	Alendronate, risedronate hay raloxifene.	Alendronate, risedronate hay raloxifene.	Không trễ khi trị bệnh nhân này. Có thể dùng bất cứ thuốc nào trong nhóm bisphosphonate, như alendronate hay risedronate.

Thời gian điều trị

Đây là một vấn đề mà câu trả lời vẫn chưa rõ ràng vì thiếu bằng chứng từ nghiên cứu. Phần lớn các nghiên cứu lâm sàng đối chứng (RCTs) trong ngành xương theo dõi bệnh nhân từ 1 đến 3 năm, cho nên theo y học thực chứng, câu trả lời là điều trị trong vòng 3 năm. Chưa có bằng chứng để biết mức độ hiệu nghiệm của các thuốc trên sau 3 năm là như thế nào.

Tuy nhiên có bằng chứng cho thấy khi ngưng điều trị bằng bisphosphonates và raloxifene thì chu trình chuyển hóa xương lại tăng làm cho mật độ xương bị giảm và tăng nguy cơ gãy xương.

Nhưng ngược lại, kéo dài thời gian điều trị bằng bisphosphonates có thể làm tổn hại đến các mô xương và làm cho xương trở nên mỏng, cấu trúc xương bị suy đồi. Kết quả nghiên cứu trên chuột cho thấy điều trị bisphosphonates với liều lượng cao và lâu dài làm cho vi cấu trúc xương bị thương tổn một cách đáng kể. Mặc dù giá trị nghiên cứu trên chuột chưa chắc có thể ứng dụng cho con người, nhưng những kết quả này không thể bỏ qua được và chúng ta có thể xem đó là một dấu hiệu cần chú ý khi cân nhắc có nên kéo dài thời gian điều trị cho bệnh nhân hay không.

Trong một nghiên cứu gần đây, các nhà nghiên cứu báo cáo kết quả điều trị 9 trường hợp loãng xương bằng alendronate từ 3 đến 8 năm làm cho giới nghiên cứu phải nhìn lại hệ quả của bisphosphonates nếu sử dụng trong một thời gian dài [18]. Trong khi alendronate làm giảm sự hủy xương trong 9 bệnh nhân một cách hữu hiệu, thì tất cả bệnh nhân cũng đều bị gãy xương trong thời gian điều trị! Tại sao lại có hiện tượng này? Không ai biết tại sao, nhưng chúng ta có thể suy luận rằng mục đích chính của chu trình chuyển hóa xương là đào thải những xương bị hư hại ở mức độ vi phân (microdamage) và thay thế bằng xương mới; nhưng nếu chu trình này bị ngăn chặn (bằng bisphosphonates) thì các xương bị hư hại nhỏ sẽ tích lũy, và dần dần làm cho xương trở nên suy yếu. Đó có thể là cơ chế mà bisphosphonate có thể gây tác hại cho xương nếu dùng trong một thời gian dài.

Trong một nghiên cứu trước đây, các nhà nghiên cứu theo dõi 235 phụ nữ được điều trị bằng alendronate (5 mg hoặc 10 mg hàng ngày) 7 năm liền, và kết quả cho thấy trong sau 7 năm điều trị mật độ xương cột sống tăng khoảng 11% (rất đáng kể!) so với lúc trước khi điều trị, nhưng tỉ lệ gãy xương cũng tăng theo thời gian điều trị, mặc dù tác giả không nhìn nhận đó là hậu quả của alendronate! [19].

Kết luận

Xin tóm lược vài ý chính trong bài viết này như sau:

- Loãng xương và gãy xương là một vấn đề y tế nghiêm trọng, có qui mô lớn, và ảnh hưởng đến kinh tế của cả nước;
- Hiện nay, có nhiều loại thuốc có hiệu quả chống gãy xương, nhưng mức độ hiệu nghiệm rất khác biệt giữa các loại thuốc;
- Các nguyên lí của y học thực chứng cung cấp cho giới y sĩ những tiêu chí cần thiết để chọn một loại thuốc thích hợp cho bệnh nhân;

- Thay vì dùng tỉ số nguy cơ (relative risk), người viết bài này đề nghị dùng *hệ số hiệu nghiệm* (coefficient of efficacy) để đánh giá và so sánh mức độ hiệu nghiệm của thuốc.

Hệ quả của chứng loãng xương là gãy xương. Mỗi liên hệ tương quan giữa loãng xương và gãy xương cũng giống như mỗi liên hệ giữa tăng huyết áp và bệnh tim. Do đó mục tiêu chính của điều trị loãng xương là nhằm phòng chống gãy xương. Chúng ta không thể chờ đến khi bệnh nhân bị bệnh tim rồi mới chữa trị. Tương tự, không nên chờ đến khi bệnh nhân gãy xương đùi mới bắt đầu điều trị. Thế nhưng, qua nhiều nghiên cứu gần đây, chúng ta biết rằng rất ít bệnh nhân loãng xương được điều trị [20]. Chẳng hạn như trong các bệnh nhân bị gãy xương đùi nằm bệnh viện cả tháng, nhưng sau khi xuất viện chỉ có 5% đàn ông và 27% phụ nữ được điều trị [21]. Trong khi đó, gần 1/3 bệnh nhân nam và hơn 1/4 bệnh nhân nữ bị gãy xương đùi chết trong vòng 12 tháng sau khi bị gãy xương. Tại Úc, kết quả một cuộc điều tra trên 88.000 phụ nữ cho thấy trong những phụ nữ bị gãy xương, chỉ có 20% là được điều trị [22]. Nói cách khác, có đến 80% phụ nữ và 95% nam giới bị gãy xương nhưng chưa bao giờ được điều trị loãng xương!

Đó là một tình trạng rất đáng quan tâm, nhưng tiếc thay đó lại là một thực trạng đang xảy ra hầu như ở bất cứ nước nào trên thế giới, kể cả ở Việt Nam. Một trong những nguyên nhân của thực trạng trên là giới y sĩ chưa ý thức được qui mô của loãng xương và gãy xương, hoặc lẫn lộn giữa các biện pháp được liệu trong điều trị. Bởi vì có nhiều loại dược phẩm trên thị trường được quảng cáo có hiệu nghiệm chống loãng xương, nhưng giới y sĩ không có thời giờ để kiểm chứng các thông tin quảng cáo một cách cẩn thận, cho nên còn lẫn lộn trong việc lựa chọn thuốc. Hi vọng bài viết ngắn này đã giải tỏa phần nào những lúng túng đó, và cung cấp cho giới y sĩ cũng như bệnh nhân một sự lựa chọn sáng suốt.

Tài liệu tham khảo và chú thích

(*) Một phần của bài viết này đã được trình bày trong *Hội nghị thường niên lần thứ 12* của Hội Chấn thương Chính hình, ngày 23-26/6/2005 tại Dinh Thống Nhất, Thành phố Hồ Chí Minh, dưới tựa đề “Measurement of anti-fracture efficacy: an Evidence-based approach”.

[1] Anonymous. Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-650.

[2] Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Gilbert C, Eisman JA. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int.* 1994;4(5):277-82.

[3] Thuy VT, Chau TT, Cong ND, De DV, Nguyen TV. Assessment of low bone mass in Vietnamese: comparison of QUS calcaneal ultrasonometer and data-derived T-scores. *J Bone Miner Metab.* 2003;21(2):114-9.

[4] Nguyen ND, Ahlborg H, Center J, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fracture in elderly men and women. *Bone* 2005; 36:S131.

[5] Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989;149(11):2445-8.

[6] Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-882.

[7] Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res.* 1997;12(1):24-35.

[8] The burden of brittle bones — costing osteoporosis in Australia. Presented for Osteoporosis Australia by Access Economics Pty Ltd. Canberra: Access Economics, September 2001.

[9] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9.

[10] Nguyen TV, Maynard LM, Towne B, Roche AF, Wisemandle W, Li J, Guo SS, Chumlea WC, Siervogel RM. Sex differences in bone mass acquisition during growth: the Fels Longitudinal Study. *J Clin Densitom.* 2001;4(2):147-57.

[11] Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7

[12] Seeman E, Tsalamandris C, Formica C, Hopper JL, McKay J. Reduced femoral neck bone density in the daughters of women with hip fractures: The roles of low peak bone density in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:739-743

[13] Có thể xem các bài viết về y học thực chứng sau đây: (i) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2; Evidence based medicine. *Lancet* 1995; 346: 1171; và một loạt bài viết trên Tập san *JAMA* trong các số sau đây [theo thứ tự: năm, bộ: trang]: *JAMA* 1993; 270: 2093-95; *JAMA* 1993; 270: 2598-601; *JAMA* 1993; 271: 59-63; *JAMA* 1994; 271: 389-91; *JAMA* 1994; 271: 703-7; *JAMA* 1995; 274: 1800-4.

[14] Hệ số hiệu nghiệm rất dễ tính. Để đơn tiết kiệm chữ, cho khoảng tin cậy 95% là L95 và U95. Với vài thao tác đại số, chúng ta có thể ước tính hệ số hiệu nghiệm qua công thức sau đây:

$$z = \frac{\ln(0.7) - \ln(TSNC)}{[\ln(U95) - \ln(L95)] / 3.92}$$

và P_(hiệu nghiệm) có thể tìm bằng cách tra bảng phân phối Gaussian trong bất cứ sách giáo khoa thống kê nào. Cũng có thể tính P_(hiệu nghiệm) bằng hàm số “NORMDIST” trong phần mềm Microsoft Excel (nếu cần, bạn đọc có thể liên lạc tôi để biết thêm chi tiết tính toán).

[15] Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005; In press.

[17] Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23(4):570-8.

[17] Seeman E, Eisman JA. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. The single most important consideration is the individual's absolute risk of fracture. *Med J Aust.* 2004;180(6):298-303.

[18] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1294-301.

[19] Richard P. Tonino, Pierre J. Meunier, Ronald Emkey, Jose A. Rodriguez-Portales, Charles-Joel Menkes, Richard D. Wasnich, Henry G. Bone, Arthur C. Santora, Mei Wu, Rena Desai, Philip D. Ross and for the Phase iii Osteoporosis Treatment Study Group. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-3115.

[20] Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust.* 2004; 180 (5 Suppl): S18-S22.

[21] Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med.* 2002;162(19):2217-22.

[22] Eisman J, Clapham S, Kehoe L; Australian BoneCare Study. Osteoporosis prevalence and levels of treatment in primary care: the Australian BoneCare Study. *J Bone Miner Res.* 2004;19(12):1969-75.