

# PHÂN TÍCH GỘP (META-ANALYSIS) HIỆU LỰC TÁC DỤNG CỦA DENOSUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG TRÊN PHỤ NỮ MÃN KINH

Hoàng Ánh Vân<sup>1</sup>, Đặng Thu Trà<sup>1</sup>,  
Nguyễn Lê Hiên<sup>1</sup>, Phạm Nữ Hạnh Vân<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Denosumab là kháng thể đơn dòng IgG2 của người, gắn đặc hiệu trên protein RANKL, ức chế sự biệt hóa các tế bào hủy xương, ngăn cản các tế bào hoạt hóa và do đó ức chế quá trình hủy xương. Phương pháp tổng hợp (meta-analysis) là phương pháp có mức độ bằng chứng cao nhất theo tháp bằng chứng, được ứng dụng nhiều trong y học để cung cấp thông tin tổng hợp về hiệu quả của thuốc. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thuốc denosumab 60mg dạng đường tiêm, 6 tháng/1 lần được phân tích gộp so sánh với placebo trên đối tượng phụ nữ mãn kinh có loãng xương. Các bài báo được tìm kiếm từ Pubmed, Cochrane, sử dụng gói meta trong phần mềm R để phân tích. **Kết quả:** 4 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng phù hợp với tiêu chí lựa chọn và loại trừ đã được đưa vào phân tích. Các nghiên cứu đều là thử nghiệm lâm sàng phase II hoặc phase III với cỡ mẫu từ 109 đến 7808 bệnh nhân. Nguy cơ sai số của các thử nghiệm lâm sàng được đánh giá qua phương pháp của Cochrane Collaboration, chất lượng các thử nghiệm được đánh giá qua bảng kiểm CONSORT. Kết quả chỉ ra denosumab làm giảm nguy cơ gãy xương 42%, tăng mật độ xương 7.62% (95% CI: 6.13%-9.11%), tăng mật độ xương 4.82% (95% CI: 3.75%-5.88%), Tăng mật độ xương cánh tay 2.89% (1.75%-4.03%) khi so sánh với placebo. **Kết luận:** Denosumab giúp làm tăng mật độ xương và giảm nguy cơ loãng xương so với placebo. **Từ khóa:** loãng xương, mãn kinh

## SUMMARY

### META ANALYSIS EFFICACY OF DENOSUMAB IN POST MENOPAUSAL WOMAN WITH OSTEOPOROSIS

**Introduction:** Denosumab is a human IgG2 monoclonal antibody that binds specifically to the RANKL protein. This binding inhibits the differentiation of osteoclasts, prevents activated cells, and ultimately inhibits bone resorption. The meta-analysis method is considered the method with the highest level of evidence according to the evidence pyramid. It is widely used in medicine to provide general information about the effectiveness of drugs. **Methods:** 60 mg denosumab administered subcutaneously every 6 months compared with placebo in postmenopausal women with osteoporosis. Studies were searched on Pubmed and The Cochrane Library sources, used R

software to analyse with the meta package. **Results:** A total of four randomized controlled trials that met the inclusion and exclusion criteria were included in the meta-analysis. The studies were all phase II or phase III RCTs, with sample sizes from 109 up to 7808 patients. The risk of bias of RCTs was assessed using the Cochrane Collaboration assessment method, the quality of RCTs was assessed using the CONSORT checklist. The results showed that denosumab reduced the risk of fracture by 42%, increased spine bone density 7.62% (95% CI: 6.13%-9.11%), increased hip bone density 4.82% (95% CI: 3.75%-5.88%), increased humeral bone density 2.89% (1.75%-4.03%) compared with placebo. **Conclusion:** Denosumab help to increase bone density and reduce the risk of osteoporosis as compared to a placebo.

**Keywords:** denosumab, metaanalysis

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là một bệnh lý mạn tính đặc trưng bởi tình trạng mật độ xương giảm, vi cấu trúc của xương bị suy thoái dẫn đến hiện tượng yếu xương và làm tăng nguy cơ gãy xương. Tỷ lệ gãy xương tăng theo độ tuổi, là nguyên nhân gây ra thương tật, tử vong, làm tăng gánh nặng chi phí y tế. Những phát hiện gần đây hơn về sinh lý bệnh chuyển hóa xương đã xác định protein RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) là một yếu tố quan trọng trong quá trình hủy xương. Denosumab là kháng thể đơn dòng IgG2 của người, gắn đặc hiệu trên protein RANKL, ức chế sự biệt hóa các tế bào hủy xương, ngăn cản các tế bào hoạt hóa và do đó ức chế quá trình hủy xương. Denosumab cho thấy hiệu quả làm giảm các marker chu chuyển xương và tăng mật độ xương (BMD). Protein RANK hoạt hóa bởi RANKL cũng có vai trò thiết yếu trong cấu trúc và chức năng của các tế bào lympho T và tế bào tua- tế bào trình diện kháng nguyên cho lympho T. Ức chế hoạt động của các tế bào này có thể đồng thời ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch, dẫn đến nguy cơ các bệnh lý nhiễm trùng hoặc bệnh lý ác tính (ung thư). Hiện đã có nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả của denosumab nhưng để có một thông tin tổng hợp, phương pháp phân tích gộp hay còn gọi là phương pháp tổng hợp (meta-analysis) là phương pháp có mức độ bằng chứng cao nhất theo tháp bằng chứng, được ứng dụng nhiều trong y học để cung cấp thông tin tổng hợp về hiệu quả của thuốc. Xuất phát từ thực tế

<sup>1</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Nữ Hạnh Vân

Email: vanpnh@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.4.2024

Ngày phản biện khoa học: 13.6.2024

Ngày duyệt bài: 8.7.2024

đó, chúng tôi tiến hành đề tài “Phân tích tổng hợp hiệu lực tác dụng của denosumab ứng dụng trong đánh giá chi phí-hiệu quả điều trị loãng xương trên phụ nữ mãn kinh” với các mục tiêu “Phân tích gộp hiệu lực tác dụng trong điều trị loãng xương của denosumab so với giả dược ở phụ nữ mãn kinh”.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Hiệu quả điều trị loãng xương của denosumab trên nhóm quần thể phụ nữ mãn kinh trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu có thiết kế phân tích gộp, với câu hỏi PICO được xác định như sau: P(Quần thể): Phụ nữ mãn kinh có loãng xương; I (thuốc can thiệp): denosumab đơn trị liệu liều 60mg, tiêm dưới da mỗi 6 tháng. C(thuốc so sánh): placebo (giả dược); O (đầu ra): các tiêu chí đánh giá về hiệu lực tác dụng và tính an toàn. Các nghiên cứu được tìm kiếm trên các nguồn dữ liệu Pubmed và The Cochrane Library với các từ khóa bao gồm: “denosumab”, “osteoporosis”, “postmenopausal”. Thời gian tìm kiếm kết thúc vào ngày 31 tháng 3 năm 2018.

**Bảng 1. Từ khoá, câu lệnh tìm kiếm nghiên cứu**

Cơ sở dữ liệu	Câu lệnh
Pubmed/Medline	(“osteoporosis, Postmenopausal”[Mesh]) AND “Denosumab”[Mesh]
The Cochrane Library	Osteoporosis AND denosumab AND postmenopausal

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT), đối tượng nghiên cứu là phụ nữ sau mãn kinh có loãng xương, nhóm điều trị dùng denosumab đơn độc liều 60 mg tiêm dưới da mỗi 6 tháng và nhóm chứng dùng placebo, tiêu chí đánh giá là hiệu lực tác dụng và tính an toàn của hai phác đồ denosumab và placebo. Ngôn ngữ bằng tiếng Anh. Tiêu chuẩn loại trừ là các nghiên cứu tổng quan, các báo cáo ca, thư gửi tòa soạn, các bài xã luận, các nghiên cứu có đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân đã điều trị trước với các thuốc bisphosphonat hoặc teriparatid. Các thông tin được trích xuất bao gồm các thông tin chung của nghiên cứu, đặc điểm bệnh nhân, thông tin về phác đồ điều trị và các kết quả đầu ra. Đánh giá nguy cơ thiên vị của các RCTs bằng phương pháp đánh giá của Cochrane Collaboration. Việc đánh giá được thực hiện bằng cách trả lời các câu hỏi cụ thể cho từng vấn đề, câu trả lời “có” cho thấy nguy cơ thiên vị thấp,

câu trả lời “không” cho thấy nguy cơ thiên vị cao.

**2.3. Xử lý và phân tích dữ liệu:** Phân tích tổng hợp được tiến hành bằng phần mềm R, sử dụng package meta. Tỷ lệ gãy xương là các biến nhị phân, sử dụng hàm metabin để tính toán tỷ số nguy cơ tương đối risk ratios (RR), khoảng tin cậy 95% tính toán trên cả hai mô hình ảnh hưởng bất biến và mô hình ảnh hưởng biến thiên, mức độ bất đồng nhất giữa các nghiên cứu. Các chỉ số trong phân tích tổng hợp là: cỡ mẫu, số bệnh nhân gãy xương. Đối với tiêu chí phần trăm thay đổi BMD là các biến liên tục, sử dụng hàm metacont để tính toán khác biệt trung bình (mean difference – MD), khoảng tin cậy 95% tính toán trên cả hai mô hình ảnh hưởng bất biến và mô hình ảnh hưởng biến thiên, mức độ bất đồng nhất giữa các nghiên cứu. Để biểu diễn kết quả bằng biểu đồ gộp, chúng tôi sử dụng hàm forest. Các tham số phân tích bao gồm cỡ mẫu, phần trăm thay đổi BMD xương cột sống, phần trăm thay đổi BMD xương hông và phần trăm thay đổi BMD xương cánh tay so với ban đầu trên từng nhóm denosumab và nhóm placebo, và độ lệch chuẩn. Khi các bài báo không nêu rõ độ lệch chuẩn, nhóm nghiên cứu sẽ tiến hành tính toán độ lệch chuẩn theo các phương pháp trong sổ tay hướng dẫn làm tổng quan hệ thống của Cochrane. Cụ thể, các thông số độ lệch chuẩn được tính từ khoảng tin cậy 95% khi so sánh trong cùng một nhóm can thiệp tại thời điểm sau và trước nghiên cứu theo công thức:

$$SD = \sqrt{N \times (\text{giới hạn trên} - \text{giới hạn dưới}) / (2 \times t_{[0.05; N-1]})}$$

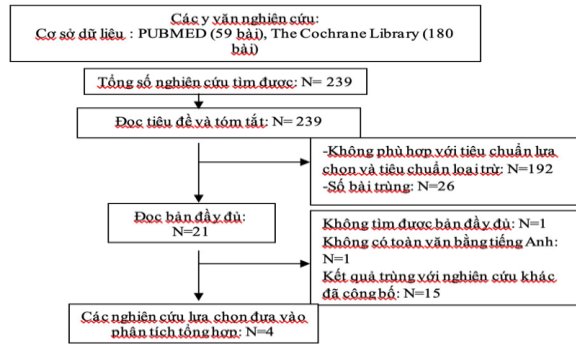
Trong đó: N: cỡ mẫu; Giới hạn trên, giới hạn dưới: lần lượt là giá trị của giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95%.  $t_{0.05; N-1}$ : giá trị t ứng với độ tin cậy 0.05 và số bậc tự do (N-1),  $t_{0.05; N-1} = \text{tinv}(0.05; N-1)$ . Khi các bài báo không có số liệu về độ lệch chuẩn cũng như khoảng tin cậy 95%, nghiên cứu sử dụng giá trị độ lệch chuẩn từ các bài báo khác trong phân tích tổng hợp đó [1].

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Tổng số nghiên cứu tìm được là 239, sau khi áp dụng tiêu chí lựa chọn và loại trừ, đọc tiêu đề, bản tóm lược và bản đầy đủ, 4 nghiên cứu được đưa vào để phân tích tổng hợp. Các nghiên cứu là các thử nghiệm pha II hoặc pha III, đều là các can thiệp ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, với cỡ mẫu thấp nhất là 109 [2] cho tới 7808 bệnh nhân [3], được thực hiện từ năm 2008 đến năm 2012.

Kết quả đánh giá chất lượng các RCTs bằng

bảng kiểm CONSORT cho thấy các nghiên cứu đều đạt hầu hết các tiêu chí, thiết kế và cách tiến hành, phân tích được mô tả đầy đủ, minh bạch. Kết quả đánh giá nguy cơ thiên vị cho thấy mặc dù cả 4 nghiên cứu đều là các thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng placebo. Tuy nhiên vấn đề giấu trình tự phân bố ngẫu nhiên không rõ ràng. Tất cả các nghiên cứu đều có các dữ liệu đầu ra đầy đủ. Tiêu chuẩn của nghiên cứu đã được xác định và các tiêu chí đã được cụ thể hóa trước, được báo cáo theo quy trình đã xác định trước do đó nguy cơ thiên vị báo cáo thấp.



Hình 1. Sơ đồ tìm kiếm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm các nghiên cứu

	Nakamura 2012 [2]	Bone 2011 [4]	Cummings 2009 [3]	Bone 2008 [5]
Thiết kế nghiên cứu	Thử nghiệm lâm sàng pha II, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng placebo	Thử nghiệm lâm sàng pha III mở rộng, không can thiệp, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng placebo	Thử nghiệm lâm sàng pha III đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng placebo	Thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng placebo
Cỡ mẫu	109 (denosumab: 54; placebo: 55)	256 (denosumab: 128; placebo:128)	7808 (denosumab: 3902; placebo: 3906)	332 (denosumab: 166; placebo: 166)
Tiêu chuẩn lựa chọn	Phụ nữ mãn kinh ≤ 80 tuổi loãng xương, có mật độ xương thấp, -4.0 ≤ T-score ≤ -2.5	Phụ nữ mãn kinh có mật độ xương cột sống -2.5 ≤ T-score ≤ -1.0	Phụ nữ mãn kinh, tuổi trung bình 72.3, loãng xương (-4.0 ≤ T-score ≤ -2.5)	Phụ nữ mãn kinh tuổi trung bình 59.4 với mật độ xương thấp và loãng xương (-2.5 ≤ T-score ≤ -1.0)
Can thiệp	Denosumab 60mg mỗi 6 tháng, thời gian điều trị 12 tháng	Denosumab 60mg mỗi 6 tháng, thời gian điều trị 24 tháng	Denosumab 60mg mỗi 6 tháng, thời gian điều trị 36 tháng	Denosumab 60mg mỗi 6 tháng, thời gian điều trị 24 tháng
Tiêu chí đánh giá	Phần trăm thay đổi BMD cột sống, phần trăm thay đổi BMD xương hông, phần trăm thay đổi BMD xương cánh tay Tính an toàn: gặp SAE, SAE liên quan đến nhiễm trùng, ung thư.	Số ca gãy xương, phần trăm thay đổi BMD cột sống, phần trăm thay đổi BMD xương hông, phần trăm thay đổi BMD xương cánh tay Tính an toàn: gặp SAE, SAE liên quan đến nhiễm trùng, ung thư	Số ca gãy xương, phần trăm thay đổi BMD cột sống, phần trăm thay đổi BMD xương hông. Tính an toàn: gặp SAE, SAE liên quan đến nhiễm trùng, ung thư, ngừng điều trị do SAE	Số ca gãy xương, phần trăm thay đổi BMD cột sống, phần trăm thay đổi BMD xương hông, phần trăm thay đổi BMD xương cánh tay. Tính an toàn: gặp SAE, SAE liên quan đến nhiễm trùng, ung thư, ngừng điều trị do SAE.

Về nguy cơ tương đối gãy xương chung trên phụ nữ mãn kinh có mật độ xương thấp điều trị với denosumab so với placebo trên hai mô hình ảnh hưởng bất biến và biến thiên đều cho kết quả là 0.58 (95% CI: 0.52-0.66). Chỉ số bất đồng nhất  $I^2=0%$  ( $p=0.4125$ ) cho thấy không có sự bất đồng nhất giữa các nghiên cứu.

Về phần trăm thay đổi BMD cột sống so với ban đầu: Có 4 nghiên cứu thu thập thông tin về phần trăm thay đổi BMD cột sống so với ban đầu. Khác biệt trung bình giữa hai nhóm điều trị theo mô hình ảnh hưởng bất biến là 9.03 (95% CI: 8.84-9.22), theo mô hình ảnh hưởng biến thiên là 7.62 (95% CI: 6.13-9.11). Chỉ số bất đồng nhất  $I^2=91.9%$ ,  $p<0.001$  cho thấy có sự bất đồng nhất

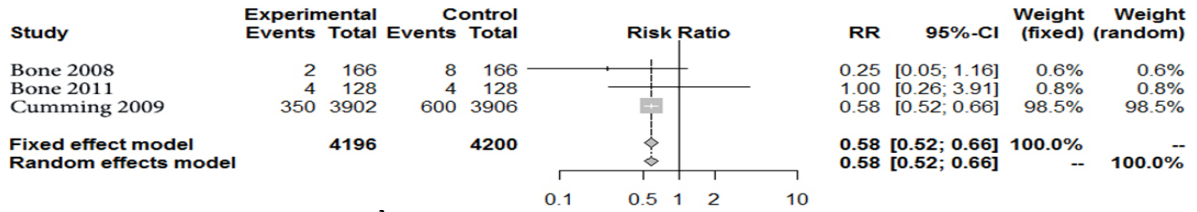
lớn giữa các nghiên cứu, do đó sử dụng kết quả tính theo mô hình ảnh hưởng biến thiên.

Về phần trăm (%) thay đổi mật độ xương (BMD) hông so với ban đầu: Có 4 nghiên cứu thu thập thông tin về số lượng bệnh nhân gãy xương (Bảng 3.6 ). Sử dụng package "meta" trong R, kết quả cho thấy khác biệt trung bình giữa hai nhóm điều trị theo mô hình ảnh hưởng bất biến là 5.88 (95% CI 5.78-5.98), theo mô hình ảnh hưởng biến thiên là 4.82 (95% CI 3.75-5.88). Chỉ số bất đồng nhất  $I^2=95.9%$ ,  $p<0.001$  cho thấy có sự bất đồng nhất lớn giữa các nghiên cứu, do đó sử dụng kết quả tính theo mô hình ảnh hưởng biến thiên.

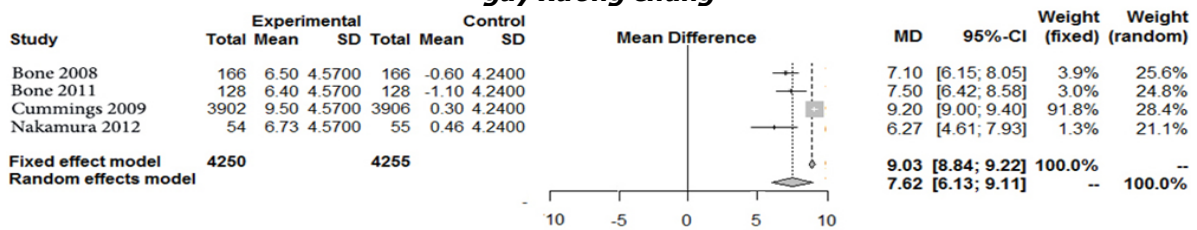
Về phần trăm (%) thay đổi mật độ xương

(BMD) cánh tay so với ban đầu: Có 3 nghiên cứu thu thập thông tin về số lượng bệnh nhân gãy xương (Bảng 3.7). Sử dụng package "meta" trong R, kết quả cho thấy khác biệt trung bình giữa hai nhóm điều trị theo mô hình ảnh hưởng bất biến là 3.16 (95% CI 2.68-3.65), theo mô

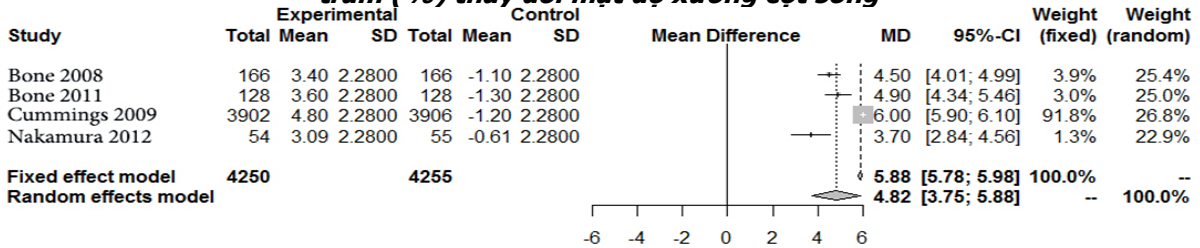
hình ảnh hưởng biến thiên là 2.89 (95% CI 1.75-4.03). Chỉ số bất đồng nhất  $I^2=80.8\%$ ,  $p=0.0067$  cho thấy có sự bất đồng nhất lớn giữa các nghiên cứu, do đó sử dụng kết quả tính theo mô hình ảnh hưởng biến thiên.



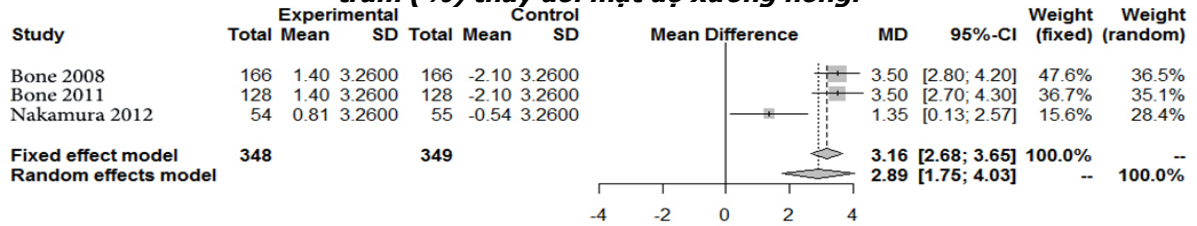
**Hình 2. Kết quả phân tích tổng hợp đánh giá hiệu quả của denosumab trên chỉ số nguy cơ gãy xương chung**



**Hình 3. Kết quả phân tích tổng hợp đánh giá hiệu quả của denosumab trên chỉ số phần trăm (%) thay đổi mật độ xương cột sống**



**Hình 4. Kết quả phân tích tổng hợp đánh giá hiệu quả của denosumab trên chỉ số phần trăm (%) thay đổi mật độ xương hông.**



**Hình 5. Kết quả phân tích tổng hợp đánh giá hiệu quả của denosumab trên chỉ số phần trăm thay đổi BMD cánh tay**

**IV. BÀN LUẬN**

Kết quả nghiên cứu được so sánh với 3 bài báo gần nhất có phương pháp và mục tiêu gần giống với chúng tôi là nghiên cứu của Camilla von Keyserlingk và cộng sự, xuất bản năm 2011 [6]; nghiên cứu của Hai-Feng Gu và cộng sự, xuất bản năm 2015 [7] và nghiên cứu của A.D. Anastasilakis và cộng sự, xuất bản năm 2009 [8]. Trong nghiên cứu này, để tìm kiếm các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đưa

vào phân tích, chúng tôi đã tìm trên nguồn Pubmed và Cochrane, kết quả thu được 239 bài báo. Quá trình sàng lọc bao gồm: đọc tiêu đề và tóm tắt (loại 218 bài), đọc nội dung chi tiết các bài báo (loại 17 bài). Kết quả cuối cùng thu được 4 bài đưa vào phân tích tổng hợp. Như vậy, so với các phân tích tổng hợp được thực hiện trước đây, phân tích tổng hợp của chúng tôi có số nghiên cứu tương tự, tuy nhiên các dữ liệu đánh giá tiêu chí đầu ra bao gồm cả 2 loại biến liên

tục và biến nhị phân. Các nghiên cứu trước đây có dữ liệu đánh giá tiêu chí đầu ra chỉ bao gồm một trong hai loại biến là biến liên tục hoặc biến nhị phân.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng bảng kiểm CONSORT để đánh giá chất lượng các nghiên cứu là các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Kết quả cho thấy các nghiên cứu đều có thiết kế, phương pháp và cách tiến hành được báo cáo minh bạch, rõ ràng. Đánh giá nguy cơ thiên vị bằng phương pháp đánh giá của Cochrane cho thấy các nghiên cứu có chất lượng cao, nguy cơ thiên vị thấp.

Về kết quả phân tích tổng hợp cho thấy denosumab giảm 42% nguy cơ gãy xương so với placebo. Kết quả này giống với kết quả trong phân tích tổng hợp của Camilla von Keyserlingk và cộng sự [6] mặc dù các nghiên cứu đưa vào phân tích tổng hợp không giống nhau hoàn toàn. Trên tiêu chí phần trăm (%) thay đổi mật độ xương BMD so với ban đầu, denosumab làm tăng mật độ xương cột sống 7.62% (95% CI: 6.13%-9.11%) so với placebo, mật độ xương hông tăng 4.82% (95% CI: 3.75%-5.88%), mật độ xương cánh tay tăng 2.89% (1.75%-4.03%). Kết quả này cũng tương tự kết quả trong phân tích tổng hợp của Hai-Feng Gu và cộng sự [7]. Các kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi khác nhiều so với kết quả trong nghiên cứu của A.D. Anastasilakis và cộng sự [8]. Nghiên cứu của A.D. Anastasilakis và cộng sự cho thấy hiệu quả của denosumab so với placebo không có ý nghĩa thống kê trong khi lại làm tăng nguy cơ gặp các biến cố bất lợi. Nguyên nhân dẫn đến khác biệt trong kết quả là do nghiên cứu của chúng tôi có chứa RCT có trọng số lớn nhất là nghiên cứu của Cummings và cộng sự [3]. Nghiên cứu này có cỡ mẫu rất lớn (7808 bệnh nhân), ảnh hưởng lớn nhất đến kết quả của phân tích tổng hợp.

Trong phân tích tổng hợp của chúng tôi có sự bất đồng nhất giữa các nghiên cứu. Chúng tôi không biểu diễn sự bất đồng nhất bằng biểu đồ phễu vì số lượng nghiên cứu đưa vào phân tích tổng hợp ít hơn 10 cặp so sánh đối chứng. Tính bất đồng nhất được đánh giá qua chỉ số bất đồng nhất  $I^2$ . Nguyên nhân thứ nhất gây ra sự khác biệt là do cỡ mẫu khác nhau giữa các nghiên cứu, hai nghiên cứu của Bone [4], [5], nghiên cứu của Nakamura [2] đều có cỡ mẫu khá nhỏ (dưới 332 bệnh nhân) trong khi nghiên cứu của Cummings [3] có cỡ mẫu rất lớn (7808 bệnh nhân). Thứ hai, có sự khác nhau giữa đặc điểm của bệnh nhân trong các nghiên cứu. Nghiên cứu của Nakamura [2] và Cummings [3],

quần thể bệnh nhân có điểm số T-score thấp hơn so với các nghiên cứu còn lại, thể hiện mức độ giảm mật độ xương nghiêm trọng khác nhau ở quần thể bệnh nhân giữa các nghiên cứu. Thứ ba, có sự khác nhau trong thời gian tiến hành nghiên cứu. Nghiên cứu của Nakamura [2] có thời gian tiến hành 12 tháng, nghiên cứu của Cummings [3] tiến hành trong 36 tháng, hai nghiên cứu của Bone [4], [5] có thời gian tiến hành 24 tháng. Nghiên cứu của Bone năm 2011 [4] là nghiên cứu quan sát, không can thiệp thực hiện sau nghiên cứu Bone năm 2008 [5] cho thấy sự khác biệt trong phương pháp nghiên cứu so với 3 nghiên cứu còn lại. Ngoài ra, sự khác biệt cũng liên quan đến tình hình sức khỏe, mức sống các bệnh nhân, hệ thống chăm sóc y tế tại các nước khác nhau, khả năng theo dõi và ghi nhận của người thực hiện nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi đã cung cấp những thông tin tổng quan nhất về hiệu lực tác dụng của denosumab trong điều trị loãng xương trên phụ nữ mãn kinh. Phương pháp phân tích tổng hợp được tiến hành theo các bước rất rõ ràng trong sổ tay hướng dẫn làm tổng quan hệ thống của Cochrane. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng gặp một số hạn chế: Thứ nhất, phân tích tổng hợp có số lượng nghiên cứu ít (4 nghiên cứu) do đó độ mạnh của kết quả chưa cao mặc dù các thử nghiệm lâm sàng đều có chất lượng cao. Thứ hai, một số dữ liệu trong các RCTs không được báo cáo đầy đủ. Thứ ba, các nghiên cứu đều từ nước ngoài, các dữ liệu chỉ có thể lấy trực tiếp từ bài báo do đó chưa tiến hành được phân tích độ nhạy về: khoảng liều tác dụng, thời gian điều trị, phạm vi tuổi bệnh nhân, đưa vào các dữ liệu không được báo cáo,...như trong hướng dẫn của Cochrane. Thứ 4, Nghiên cứu chưa phân tích biến cố bất lợi của thuốc.

Hiện nay trong phác đồ điều trị loãng xương, các thuốc bisphosphonat được dùng như chỉ định đầu tay. Nghiên cứu của chúng tôi mới đánh giá hiệu lực tác dụng của denosumab so với placebo. Trong tương lai, cần tiến hành thêm những phân tích tổng hợp đánh giá hiệu lực của denosumab so với các thuốc có trong phác đồ điều trị loãng xương hiện nay tại Việt Nam như bisphosphonat, tạo tiền đề ứng dụng trong đánh giá chi phí-hiệu quả của denosumab so với phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị loãng xương.

## V. KẾT LUẬN

04 nghiên cứu là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ đưa vào phân tích tổng hợp. Kết quả phân tích tổng hợp cho thấy

denosumab làm giảm 42% nguy cơ gãy xương, tăng mật độ xương cột sống 7.62% (95% CI: 6.13%-9.11%), mật độ xương hông tăng 4.82% (95% CI: 3.75%-5.88%), mật độ xương cánh tay tăng 2.89% (1.75%-4.03%) so với giả dược.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Furukawa T.A., Barbui C., Cipriani A. và cộng sự. (2006). Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. *J Clin Epidemiol*, 59(1), 7–10.
2. Nakamura T., Matsumoto T., Sugimoto T. và cộng sự. (2012). Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 23(3), 1131–1140.
3. Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R. và cộng sự. (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 361(8), 756–765.
4. Bone H.G., Bolognese M.A., Yuen C.K. và cộng sự. (2011). Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral

Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(4), 972–980.

5. Bone H.G., Bolognese M.A., Yuen C.K. và cộng sự. (2008). Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(6), 2149–2157.
6. von Keyserlingk C., Hopkins R., Anastasilakis A. và cộng sự. (2011). Clinical Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 41(2), 178–186.
7. Gu H.-F., Gu L.-J., Wu Y. và cộng sự. (2015). Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94(44), e1674.
8. Anastasilakis A.D., Toulis K.A., Goulis D.G. và cộng sự. (2009). Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Osteopenia or Osteoporosis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Horm Metab Res*, 41(10), 721–729.

**MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC CHỈ SỐ MŨI ỨNG DỤNG TRONG PHẪU THUẬT TẠO HÌNH VÀ ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI VÙNG MŨI MẶT Ở NGƯỜI VIỆT TRÊN 18 TUỔI**

Hồ Nguyễn Anh Tuấn<sup>1</sup>, Trần Đăng Khoa<sup>1</sup>, Phan Trần Thanh Phương<sup>2</sup>, Phạm Trọng Trọng<sup>3</sup>, Nguyễn Thanh Vân<sup>4</sup>

**TÓM TẮT**

**Đặt vấn đề:** Mũi là một trong những đơn vị thẩm mỹ của mặt, mang tính quyết định đến thẩm mỹ của toàn bộ khuôn mặt. **Mục tiêu:** Xác định số đo trung bình của các chỉ số mũi và mối liên quan giữa các chỉ số này với các đặc điểm hình thái vùng mũi mặt. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang khảo sát trên sinh viên đang học tại trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch từ tháng 5/2020 – tháng 01/2021, thực hiện đo các chỉ số nhân trắc mũi bằng phương pháp đo gián tiếp qua ảnh kỹ thuật số bằng phần mềm Image J tại Trường Đại học sư phạm kỹ thuật TP Hồ Chí Minh. **Kết quả:** Trong tổng số 182 sinh viên tham gia, tỉ lệ nữ giới chiếm 55,5%, độ tuổi dao động từ 20 đến 26 tuổi với trung bình là 22 tuổi. Hầu hết sinh viên có dạng mặt nghiêng trước 97,8%. Về dạng sống mũi thì không có dạng mũi gãy, tỉ lệ sinh viên có mũi gồ chiếm tỉ lệ cao nhất với 53,3%, mũi thẳng với

42,3%. Tỉ số Baum trung bình là 1,72 ± 0,33 và tỉ số Goode trung bình là 0,51 ± 0,07. Chiều dài sống mũi gấp 2,35 lần và chiều cao gốc mũi bằng 0,48 lần so với độ nhô đỉnh mũi. Tỉ số Baum và Goode có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các dạng mặt. Tỉ số giữa chiều cao sống mũi với độ nhô đỉnh mũi và các tỉ số Crumley 1 và Crumley 2 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các dạng sống mũi (p < 0,05). **Kết luận:** Các chỉ số mũi có liên quan chặt chẽ với các đặc điểm hình thái vùng mũi mặt. Các bác sĩ phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ mũi ngoài việc đo đạc theo các chỉ số mũi lý tưởng thì cần cần nhắc thêm các đặc điểm hình thái vùng mũi mặt của bệnh nhân để có thể mang lại hiệu quả thẩm mỹ tốt nhất. **Từ khóa:** Baum, Goode, Crumley 1, Crumley 2, dạng mặt, dạng sống mũi

**SUMMARY**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN NASAL INDICES AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE NASAL-FACIAL REGION IN VIETNAMESE PEOPLE OVER 18 YEARS OLD**

**Background:** The nose is one of the aesthetic units of the face, decisive for the aesthetics of the entire face. **Objective:** To determine the average measurements of nasal indices and their relationship with the morphological characteristics of the nasal-facial region. **Methods:** A cross-sectional study was conducted on students studying at Phạm Ngọc Thạch University of Medicine from May 2020 to January

<sup>1</sup>Trường Y Khoa Phạm Ngọc Thạch  
<sup>2</sup>Phòng Khám thẩm mỹ Khoa Thảo (KAT)  
<sup>3</sup>Phòng Khám Đa khoa Phước Lộc  
<sup>4</sup>Trường Y dược Đại học Trà Vinh  
 Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Vân  
 Email: tsbsthanhvan@tvu.edu.vn  
 Ngày nhận bài: 6.5.2024  
 Ngày phản biện khoa học: 20.6.2024  
 Ngày duyệt bài: 8.7.2024