

SỞ Y TẾ BẮC NINH  
BỆNH VIỆN ĐA KHOA BẮC NINH SỐ 2

HOÀNG THỊ THANH NGA

NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG NGUYÊN PHÁT  
BẰNG ACID ZOLEDRONIC (DIGAFIL 5MG/100ML)  
TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA BẮC NINH SỐ 2 NĂM 2025

ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ

BẮC NINH- 2026

---

**SỞ Y TẾ BẮC NINH**

**BỆNH VIỆN ĐA KHOA BẮC NINH SỐ 2**

=====

**ĐỀ CƯƠNG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ**

**NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG NGUYÊN PHÁT  
BẰNG ACID ZOLEDRONIC (DIGAFIL 5MG/100ML)  
TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA BẮC NINH SỐ 2 NĂM 2025**

**Người thực hiện: Hoàng Thị Thanh Nga**

**BẮC NINH- 2026**

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Từ Viết tắt	Tiếng việt	Tiếng anh
ALP	Phosphatase kiềm	Alkaline phosphatase
BMC	Khối lượng xương	Bone Mass Content
BMD	Mật độ khoáng xương	Body Mineral Density
BMI	Chỉ số khối cơ thể	<i>Body Mass Index</i>
BN	Bệnh nhân	
CSTL	Cột sống thắt lưng	
CTX		C-Telopeptide
CXD	Cổ xương đùi	
DEXA	Phép đo hấp thụ tia X năng lượng kép	Dual – Energy X-ray Absorptionmetry
NTX		N-Telopeptide
OC		Osteocalcin
PINP		Procollagen I N-propeptide
PTH	Parathyroid hormon	Hormon tuyến cận giáp
TRACP5b	Phosphatase axit kháng tartrat loại 5b	Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b

---

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ.....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>1</b>
1.1 Bệnh loãng xương.....	4
1.1.1 Định nghĩa loãng xương.....	4
1.1.2 Phân loại loãng xương.....	4
1.1.3 Cấu trúc xương và chức năng xương.....	6
1.1.4 Chu chuyển xương và các marker.....	7
1.1.5 Các yếu tố ảnh hưởng mật độ xương.....	9
1.1.6 Triệu chứng lâm sàng.....	10
1.1.7 Triệu chứng cận lâm sàng.....	11
1.1.8 Chẩn đoán.....	12
1.1.9 Điều trị.....	13
1.1.10 Phòng bệnh.....	177
1.2 Acid Zoledronic (Digafil 5mg/100ml).....	177
1.2.1 Cơ chế hoạt động.....	177
1.2.2 Đặc điểm dược động học.....	188
1.2.3 Chỉ định và chống chỉ định.....	188
1.2.4 Liều lượng và cách dùng.....	19
1.2.5 Tác dụng không mong muốn.....	19
1.2.6 Quy trình truyền acid zoledronic.....	20
1.2.7 Các tiêu chí đánh giá hiệu quả của acid zoledronic.....	21
1.3 Các nghiên cứu trong và ngoài nước.....	21
1.4 Giới thiệu tóm tắt về địa bàn nghiên cứu.....	233
1.5 Sơ đồ cây vấn đề.....	24
<b>CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>255</b>
2.1 Đối tượng nghiên cứu.....	255
2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	25
2.3 Phương pháp nghiên cứu.....	255
2.4 Cỡ mẫu.....	265

---

2.5 Phương pháp chọn mẫu.....	266
2.6 Phương pháp thu thập số liệu.....	266
2.7 Các biến số nghiên cứu .....	277
2.8 Các phương tiện sử dụng trong nghiên cứu và quy trình kỹ thuật.....	309
2.9 Sai số và cách không chế sai số .....	30
2.10 Xử lý và phân tích số liệu .....	31
2.11 Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu .....	31
2.12 Sơ đồ nghiên cứu.....	32
<b>CHƯƠNG 3. DỰ KIẾN KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.....</b>	<b>33</b>
3.1 Dự kiến kết quả .....	33
3.1.1 Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.....	33
3.1.2. Mối liên quan giữa mật độ xương với một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.....	354
3.1.3. Kết quả điều trị loãng xương sau 1 năm bằng Digafil 5mg/100ml. ....	366
3.1.4 Tác dụng không mong muốn sau truyền tĩnh mạch Digafil 5mg/100ml...3838	
3.2 Dự kiến bàn luận .....	388

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

## **PHỤ LỤC**

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Phân loại BMI theo WHO áp dụng cho khu vực châu Á – Thái Bình Dương ....	298
Bảng 3.1: Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu .....	34
Bảng 3.2: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo thời gian mãn kinh .....	34
Bảng 3.3: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo BMI.....	34
Bảng 3.4: Tiền sử gãy cổ xương đùi, lún xẹp đốt sống của đối tượng nghiên cứu.....	34
Bảng 3.5: Phân bố các bệnh kèm theo của đối tượng nghiên cứu.....	34
Bảng 3.6: Các triệu chứng lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.....	355
Bảng 3.7: Hình ảnh trên x-quang cột sống thắt lưng của đối tượng nghiên cứu.....	355
Bảng 3.8: Mối liên quan giữa mật độ xương BMD (g/cm <sup>2</sup> ) so với tuổi.....	355
Bảng 3.9: Mối liên quan giữa mật độ xương BMD (g/cm <sup>2</sup> ) với chỉ số BMI.....	355
Bảng 3.10: Mật độ xương tại cột sống thắt lưng sau 1 năm điều trị bằng Digafil 5mg/100ml .....	377
Bảng 3.11: Mật độ xương tại cổ xương đùi sau 1 năm điều trị bằng Digafil 5mg/100ml ..	377
Bảng 3.12: Đánh giá mức độ cải thiện mật độ xương trước và sau điều trị.....	37
Bảng 3.13: So sánh mật độ xương trước và sau điều trị ở các nhóm tuổi.....	377
Bảng 3.14: So sánh sự thay đổi mật độ xương trước và sau điều trị giữa các nhóm tuổi.....	38
Bảng 3.14: Các tác dụng không mong muốn trong 3 ngày đầu sau truyền lần 1 năm 2025 .....	3838

---

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi.....	33
Biểu đồ 3.2: Mối tương quan giữa mật độ xương với thời gian mãn kinh.....	366
Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ gãy xương mới xuất hiện trong 1 năm sau điều trị bằng Digafil 5mg/100ml.....	36

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Chu chuyển xương và các marker xương.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Hình 1.2: Lọ Digafil 5mg/100ml.....	30
Hình 1.3: Máy đo mật độ xương GE Lunar Prodigy.....	30

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là một bệnh hệ thống xương khớp đặc trưng bởi mật độ khoáng xương (BMD) thấp và sự suy giảm cấu trúc xương, dẫn đến giảm sức mạnh của xương và do đó làm tăng nguy cơ gãy xương. Biểu hiện lâm sàng của loãng xương là gãy xương do loãng xương, và khoảng 80% tổng số ca gãy xương có liên quan đến loãng xương. Loãng xương sau mãn kinh (Loại I) và loãng xương do tuổi tác (Loại II) là những dạng mất xương nguyên phát phổ biến nhất được thấy trong thực tiễn lâm sàng[12].

Tại Việt Nam, trong một nghiên cứu tại thành phố Hồ Chí Minh tỷ lệ loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh lên tới 27%, nam giới hơn 50 tuổi là 13% [14].

Loãng xương đang trở thành gánh nặng về kinh tế cũng như ảnh hưởng trầm trọng đến chất lượng sống của người bệnh.

Năm 2010, ước tính số ca gãy xương do loãng xương ở Liên minh Châu Âu là 3,5 triệu ca, bao gồm 620.000 ca gãy xương hông, 520.000 ca gãy xương cột sống, 560.000 ca gãy xương cẳng tay và 1.800.000 ca gãy xương các loại khác. Dự kiến số ca gãy xương do loãng xương hàng năm sẽ đạt 4,5 triệu ca vào năm 2025 [13].

Điều trị loãng xương nhằm mục đích phòng tránh các biến chứng gãy xương, trong đó các thuốc chống hủy xương cần sử dụng lâu dài. Theo khuyến cáo liên đoàn chống loãng xương thế giới IOF, các thuốc nhóm Biphosphonat với cơ chế ức chế hủy cốt bào, giảm quá trình hủy xương được lựa chọn đầu tiên.

Trong nhóm thuốc này, các thuốc sử dụng đường uống như Alendronat đã được chứng minh về hiệu quả và tính an toàn, tuy nhiên có một vài hạn chế như chống chỉ định với viêm loét dạ dày, bệnh nhân không được ngồi trong ít nhất 30 phút sau uống. Ngoài ra việc phải uống hàng tuần ảnh hưởng đến sự tuân thủ của bệnh nhân.

Từ năm 2007, acid zoledronic một thuốc thuộc nhóm Biphosphonat – biệt dược gốc là Aclasta với đường dùng là truyền tĩnh mạch đã được đưa vào sử dụng và khắc phục được những nhược điểm trên. Acid zoledronic đã được FDA chấp thuận và đưa vào sử dụng từ năm 2007, song thuốc được sử dụng ở Việt Nam từ tháng 6/2010. Từ đó đến nay đã có nghiên cứu trong và ngoài nước đánh giá hiệu quả của Aclasta. Theo Dennis M Black và cộng sự năm 2007, điều trị bằng acid zoledronic làm giảm nguy cơ gãy đốt sống, giảm nguy cơ gãy xương hông lần lượt là 70%, 41% so với giả dược [8],

---

Phan Thanh Tuấn 2023, nghiên cứu trên 103 bệnh nhân, cho thấy mật độ xương sau 1 năm điều trị bằng acid zoledronic có sự cải thiện rõ rệt [6]...

Tại Việt Nam, công ty cổ phần Dược phẩm Trung Ương I – Pharbaco đã sản xuất Digafil 5mg/100ml với thành phần là acid zoledronic được sử dụng để điều trị loãng xương qua đường tĩnh mạch, mỗi năm truyền một lần. Thuốc này đã được sử dụng tại bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2 để điều trị cho bệnh nhân loãng xương từ tháng 2 năm 2025 đến nay. Trong năm 2025, tại bệnh viện có khoảng 1000 bệnh nhân loãng xương sử dụng Digafil 5mg/100ml. Nhằm tìm hiểu và nâng cao hiệu quả trong điều trị bệnh lý loãng xương nguyên phát, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nhận xét kết quả điều trị loãng xương nguyên phát bằng acid zoledronic (Digafil 5mg/100ml) tại Bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2 năm 2025.”**

---

## MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân loãng xương nguyên phát tại Bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2 năm 2025.
  2. Nhận xét kết quả điều trị loãng xương nguyên phát bằng acid zoledronic (Digafil 5mg/100ml) tại bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2 năm 2025.
-

## CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1 Bệnh loãng xương

#### 1.1.1 Định nghĩa loãng xương

Loãng xương (Osteoporosis) là tình trạng rối loạn chuyển hoá của xương dẫn đến tổn thương độ chắc của xương đưa đến tăng nguy cơ gãy xương. Độ chắc của xương bao gồm sự toàn vẹn cả về khối lượng và chất lượng của xương.

- Khối lượng xương được biểu hiện bằng:

- + Mật độ khoáng chất của xương (Bone Mineral Density – BMD).

- + Khối lượng xương (Bone Mass Content – BMC).

- Chất lượng xương phụ thuộc vào:

- + Thể tích xương.

- + Vi cấu trúc của xương (Thành phần chất nền và chất khoáng của xương).

- + Chu chuyển xương (Tình trạng tổn thương vi cấu trúc xương, tình hình sửa chữa cấu trúc của xương) [1].

#### 1.1.2 Phân loại loãng xương

Theo nguyên nhân, loãng xương được chia làm hai loại là loãng xương nguyên phát và thứ phát. Loãng xương nguyên phát lại được chia thành 2 typ: loãng xương sau mãn kinh (loãng xương typ 1) và loãng xương người già (loãng xương typ 2).

##### 1.1.2.1 Loãng xương nguyên phát

- Khái niệm về loãng xương nguyên phát:

Loãng xương nguyên phát là loại loãng xương không tìm thấy căn nguyên nào khác ngoài tuổi tác và / hoặc tình trạng mãn kinh ở phụ nữ. Nguyên nhân do quá trình lão hoá của tạo cốt bào. làm xuất hiện tình trạng mất cân bằng giữa huỷ và tạo xương, gây nên thiếu sản xương [3].

- + Loãng xương tuổi già:

Đặc điểm: tăng quá trình huỷ xương, giảm quá trình tạo xương.

Nguyên nhân: các tế bào tạo xương (Osteoblast) bị lão hoá, sự hấp thu calci ở ruột bị hạn chế, sự suy giảm tất yếu các hormon sinh dục (nữ và nam).

- + Loãng xương sau mãn kinh: Loãng xương sau mãn kinh làm nặng hơn tình trạng loãng xương do tuổi ở phụ nữ do giảm đột ngột estrogen khi mãn kinh.

Đặc điểm: tăng quá trình huỷ xương, quá trình tạo xương bình thường.

---

### **1.1.2.2. Loãng xương thứ phát**

Loãng xương thứ phát là loại loãng xương tìm thấy nguyên nhân do một số bệnh hoặc một số thuốc gây nên.

Bệnh loãng xương sẽ trở nên nặng nề hơn, sớm hơn, nhiều biến chứng hơn... nếu người bệnh có thêm một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ dưới đây: Các yếu tố nguy cơ của bệnh loãng xương:

- Kém phát triển thể chất từ khi còn nhỏ, đặc biệt là còi xương, suy dinh dưỡng, chế độ ăn thiếu protein, thiếu calci hoặc tỷ lệ calci/phospho trong chế độ ăn không hợp lý, thiếu vitamin D hoặc cơ thể không hấp thu được vitamin D... Vì vậy khối lượng khoáng chất đỉnh của xương ở tuổi trưởng thành thấp, đây được coi là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của bệnh loãng xương.

- Tiền sử gia đình có cha, mẹ bị loãng xương hoặc gãy xương.

- Ít hoạt động thể lực, ít hoạt động ngoài trời, bất động quá lâu ngày do bệnh tật hoặc do nghề nghiệp.

- Có thói quen sử dụng nhiều rượu, bia, cà phê, thuốc lá... làm tăng thải calci qua đường thận và giảm hấp thu calci ở đường tiêu hóa.

- Bị mắc một số bệnh: Thiếu năng các tuyến sinh dục nam và nữ (suy buồng trứng sớm, mãn kinh sớm, cắt buồng trứng, thiếu năng tinh hoàn...), bệnh nội tiết: cường tuyến giáp, cường tuyến cận giáp, cường tuyến vỏ thượng thận bệnh mạn tính đường tiêu hoá làm hạn chế hấp thu calci, vitamin D, protein... làm ảnh hưởng chuyển hoá calci và sự tạo xương, bệnh suy thận mạn hoặc phải chạy thận nhân tạo lâu ngày gây mất calci qua đường tiết niệu, các bệnh xương khớp mạn tính đặc biệt là viêm khớp dạng thấp và thoái hoá khớp.

- Sử dụng dài hạn một số thuốc: chống động kinh (Dihydan), thuốc chữa tiểu đường (Insulin), thuốc chống đông (Heparin) và đặc biệt là nhóm thuốc kháng viêm Corticosteroid (Corticosteroid một mặt ức chế trực tiếp quá trình tạo xương, mặt khác làm giảm hấp thu calci ở ruột, tăng bài xuất calci ở thận và làm tăng quá trình hủy xương)[1].

### **1.1.3 Cấu trúc xương và chức năng xương**

#### **1.1.3.1 Cấu trúc xương**

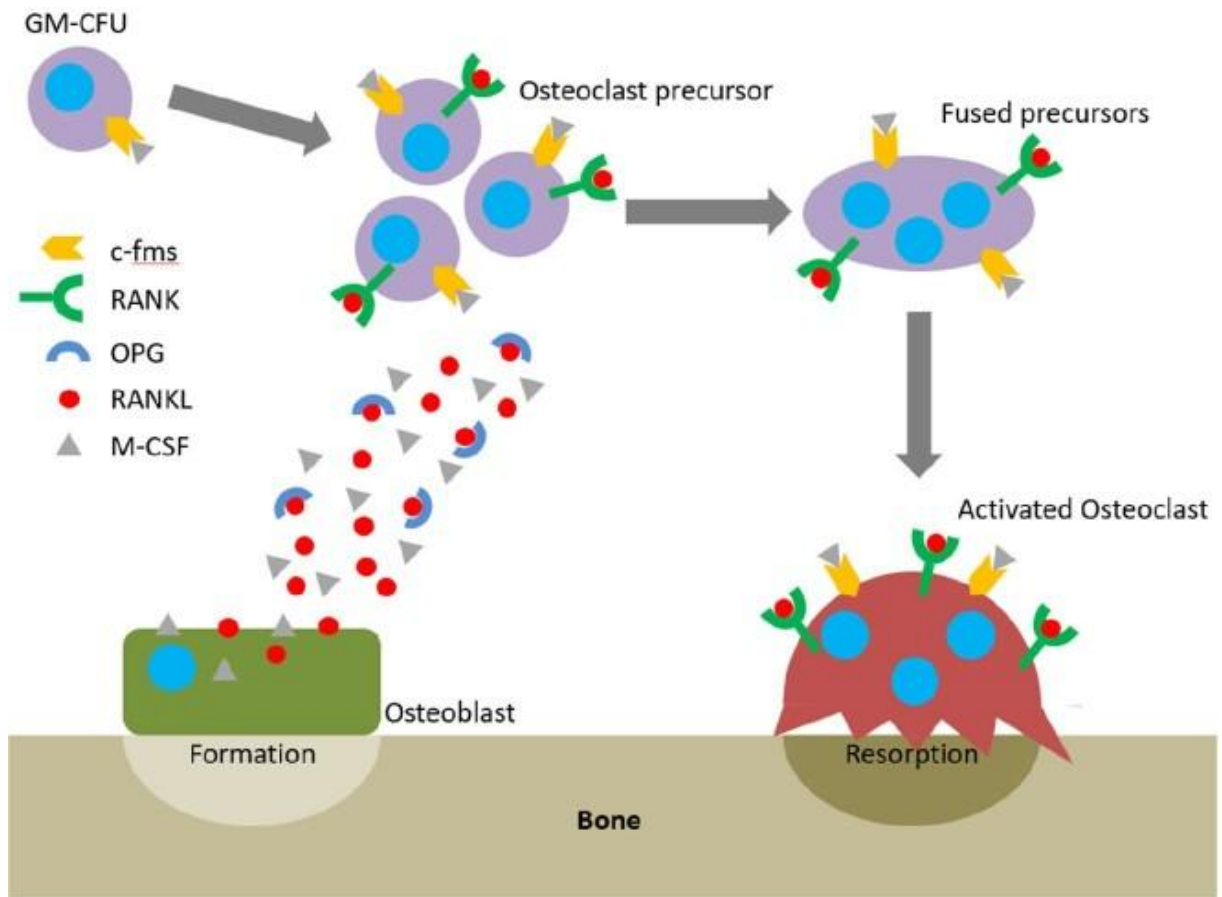
Xương là một mô liên kết đặc biệt bao gồm các tế bào xương và chất căn bản (bone matrix). Chất căn bản của mô xương bao gồm các sợi collagen và các mô liên kết khác giàu chất glucoaminoglycin, chất căn bản có thể trở thành calci hoá. Mô xương có xương đặc và xương xốp. Xương đặc được calci hoá 80 - 90% khối lượng xương. Xương xốp được calci hoá 15 - 25% khối lượng xương. Xương đặc có chức năng bảo vệ còn xương xốp có chức năng chuyên hoá. Có hai loại tế bào xương chính: huỷ cốt bào (là tế bào không lồ đa nhân, có nhiệm vụ tiêu xương) và tạo cốt bào (là tế bào có nhân hình thoi, có nhiệm vụ sản sinh ra các thành phần của nền xương (các sợi collagen và các chất nền), có vai trò quan trọng trong quá trình calci hoá. Quá trình tạo xương (bone formation) và huỷ xương (bone resorption) diễn ra theo cơ chế thay xương cũ bằng xương mới. Bình thường hai quá trình này được duy trì một cách cân bằng cho đến khoảng 40 tuổi. Từ tuổi này trở lên huỷ cốt bào hoạt động quá mức, huỷ xương cao hơn tạo xương dẫn đến giảm[3] .

#### **1.1.3.2 Chức năng xương**

Xương là một mô liên kết cùng với sụn tạo nên 5 chức năng của xương

- + Cung cấp hỗ trợ cấu trúc cho phần còn lại của cơ thể.
- + Cho phép vận động và di chuyển bằng cách tạo đòn bẩy cho cơ.
- + Bảo vệ các cơ quan và cấu trúc nội tạng quan trọng.
- + Duy trì cân bằng khoáng chất và cân bằng axit-bazơ.
- + Kho dự trữ các yếu tố tăng trưởng và cytokine, và cung cấp môi trường cho quá trình tạo máu trong khoang tủy [9].

### 1.1.4 Chu chuyển xương và các marker



**Hình 1.1: Chu chuyển xương và các marker xương[19].**

Trong bộ xương người trưởng thành, xương liên tục được tái tạo, với quá trình tiêu xương bởi tế bào hủy xương, tiếp theo là quá trình hình thành xương bởi tế bào tạo xương. Quá trình tái tạo này diễn ra theo một quá trình có trật tự gọi là ghép nối, trong đó quá trình tiêu xương diễn ra sau quá trình hình thành. Tế bào hủy xương (tế bào tiêu xương), tế bào tạo xương (tế bào tạo xương dạng xương) và một loại tế bào thứ ba, tế bào xương (tế bào trưởng thành sống lâu), truyền tín hiệu cho nhau để thúc đẩy quá trình có trật tự này.

Các tế bào gốc tạo xương phản ánh hoạt động của tế bào tạo xương và tế bào hủy xương. Quá trình sản xuất osteoid của tế bào tạo xương được phản ánh qua việc sản xuất phosphatase kiềm xương (ALP), osteocalcin (OC) và procollagen I N-propeptide (PINP). Việc loại bỏ chất nền hữu cơ của xương sau quá trình tiêu hóa bằng enzyme được phản ánh qua việc sản xuất các mảnh vỡ của quá trình phân hủy collagen loại I (telopeptide N và C của collagen loại I) và giải phóng phosphatase axit loại 5b kháng tartrate (TRACP5b).

## ***Các marker xương***

### **ALP xương**

Phosphatase kiềm (ALP) là glycoprotein liên kết màng, thủy phân các monoeste phosphat ở pH bazơ. Có 4 isozyme ở người: nhau thai, tế bào mầm, ruột và mô không đặc hiệu (gan, xương và thận).

Các chất nền chính của ALP là pyrophosphate (PPi) và pyridoxal-5'-phosphate. Pyrophosphate là chất ức chế quá trình khoáng hóa. Khi ALP xương được neo vào màng, nó thủy phân pyrophosphate thành phosphate, là chất nền cho sự hình thành tinh thể hydroxyapatite. Do đó, ALP xương phản ánh giai đoạn khoáng hóa của quá trình hình thành xương.

### **Osteocalcin**

Osteocalcin (OC) là một protein gồm 49 axit amin (6 kD) được tiết ra bởi các nguyên bào xương, nguyên bào gà và tế bào sụn phi đại. Nó hiện diện với nồng độ cao hơn ở vỏ xương so với xương xốp. Ở nguyên bào xương gà, thứ tự sản xuất protein nền xương là collagen, tiếp theo là phosphatase kiềm, và sau đó là OC; OC được sản xuất khi xương khoáng hóa.

Chỉ một phần OC mới tổng hợp xuất hiện trong tuần hoàn, và nó phản ánh hoạt động của tế bào tạo xương. Ở người, nồng độ OC tương quan với tốc độ hình thành xương được đánh giá bằng động học chất đánh dấu phóng xạ và phép đo hình thái xương.

### **PINP**

Procollagen I N-propeptide (PINP) là một protein 35-kDa được sản xuất bằng cách cắt từ procollagen loại I

PINP được giải phóng từ quá trình tổng hợp collagen loại I và nhiều mô chứa protein này (ví dụ: da, gân). PINP có thể được sử dụng làm dấu ấn hình thành xương vì hơn 90% protein trong xương là collagen loại I và khoảng 70% collagen loại I nằm trong mô xương.

### **CTX (C-telopeptide) VÀ NTX (N-telopeptide)**

Các sản phẩm phân hủy collagen loại I là dấu hiệu của sự tiêu xương. Trong quá trình tiêu xương của tế bào hủy xương, các liên kết chéo pyridinoline được giải phóng khỏi tuần hoàn và sau đó được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng tự do hoặc liên kết với C- (CTX) hoặc N-telopeptide (NTX) của collagen loại I.

### **Phosphatase axit kháng tartrat loại 5b**

Phosphatase axit kháng tartrat loại 5b (TRACP5b) là enzyme được sản xuất bởi tế bào hủy xương. Axit phosphatase là một hydrolase không đặc hiệu, thủy phân các phosphomonoester ở pH thấp.

TRACP5b được tổng hợp dưới dạng tiền enzyme không hoạt động và sau đó được phân cắt trong tế bào hủy xương. Hoạt động chính của nó là một protein tyrosine phosphatase. Gen mã hóa TRAP (Acp5) nằm trên nhiễm sắc thể 19 ở người. TRAP được tiết ra dưới dạng một protein 35 kDa gồm 323 đến 325 axit amin. Sự bất hoạt liên quan đến việc mất thành phần sắt; trong tuần hoàn, khoảng 90% TRACP5b lưu hành dưới dạng các mảnh vỡ và chủ yếu được gan đào thải [19].

#### ***1.1.5 Các yếu tố ảnh hưởng mật độ xương***

##### ***- Một số yếu tố có thể tham gia vào cơ chế gây loãng xương:***

- + Yếu tố cơ học: bất động kéo dài trên 6 tháng, hoặc các du hành vũ trụ khi ở trạng thái không trọng lượng.
- + Yếu tố di truyền: người da đen ít bị loãng xương hơn người da trắng; người gầy và cao hay bị loãng xương hơn; một số loãng xương có tính chất gia đình.
- + Yếu tố chuyển hoá: thiếu calci hoặc vitamin D và khả năng giảm tạo 1,25 dihydroxy vitamin D (calcitriol) ở người lớn tuổi là vấn đề đang được tranh cãi.
- + Yếu tố hormon: tăng tiết hormon cận giáp trạng hoặc corticoid vỏ thượng thận có thể dẫn đến loãng xương thứ phát, giảm tiết oestrogen đóng vai trò quan trọng trong loãng xương: sau mãn kinh, các trường hợp cắt buồng trứng trước 45 tuổi, mãn kinh sớm (thời gian có kinh dưới 35 năm). Nguyên nhân loãng xương ở nam giới do giảm testosterone máu ngoại vi, giảm prolactin máu.
- + Loãng xương do thuốc: sử dụng glucocorticoid, heparin kéo dài.
- + Các yếu tố khác: hút thuốc lá, uống nhiều rượu, ít hoạt động thể lực, chế độ ăn ít calci (dưới 500 mg/ngày) trước 20 tuổi, thiếu vitamin D...[3].

##### ***- Các yếu tố ảnh hưởng tới mật độ xương***

- + Tuổi: tuổi càng cao mật độ xương càng giảm. Ở người già có sự mất cân bằng giữa tạo xương và hủy xương - chức năng của tạo cốt bào bị suy giảm là một nguyên nhân dẫn tới tình trạng mất xương ở tuổi già. Nguyên nhân thứ hai dẫn tới sự mất xương ở người già là sự suy giảm hấp thu calci ở ruột và sự giảm tái hấp thu calci ở ống thận.

+ Oestrogen: Mặc dù mất xương là hiện tượng sinh lý xuất hiện từ sau tuổi 40 ở cả hai giới, song rõ ràng tốc độ mất xương ở cả nam và nữ là hoàn toàn khác nhau. Ở tuổi 70 có tới 50% phụ nữ sau mãn kinh có biểu hiện mất xương trong khi ở nam giới chỉ có 20% có biểu hiện mất xương ở độ tuổi 80. Sự mất xương ở nữ xuất hiện sớm hơn từ 15 – 20 năm so với nam giới là do hậu quả của sự suy giảm chức năng buồng trứng một cách nhanh chóng. Như vậy, mãn kinh chính là nguyên nhân trực tiếp gây ra sự khác biệt giữa nguy cơ loãng xương của cả nam và nữ giới.

+ Yếu tố dinh dưỡng: dinh dưỡng ảnh hưởng rất lớn đến tình trạng của bộ xương. Chế độ ăn không đầy đủ calci sẽ ảnh hưởng đến sự đạt được đỉnh cao của khối xương và sự mất xương sau này.

+ Yếu tố cân nặng: ở những phụ nữ nhẹ cân sự mất xương xảy ra nhanh hơn và tần suất gãy cổ xương đùi, xẹp đốt sống do loãng xương cao hơn.

+ Yếu tố chiều cao: những người có tầm vóc nhỏ có khối lượng xương thấp hơn nên dễ có nguy cơ loãng xương.

+ Tình trạng vận động: tình trạng giảm vận động ở những người lớn tuổi cũng là yếu tố nguy cơ dẫn đến sự mất xương. Sự vận động của các cơ kích thích sự tạo xương và tăng khối lượng xương. Ngược lại, sự giảm vận động dẫn tới mất xương nhanh.

+ Các yếu tố khác: một số yếu tố như sử dụng một số thuốc (glucocorticoid, heparin...), yếu tố di truyền, uống rượu, hút thuốc lá, số lần sinh đẻ... đều có ảnh hưởng tới loãng xương.

+ Các bệnh lý ảnh hưởng tới loãng xương: cường giáp, cường cận giáp, Cushing, đái tháo đường, sau cắt dạ dày, ruột, rối loạn tiêu hoá kéo dài, suy thận, xơ gan, suy giáp, viêm khớp mạn tính [3].

### ***1.1.6 Triệu chứng lâm sàng***

Hầu hết các tác giả khẳng định rằng: tình trạng loãng xương thường tiến triển thầm lặng trong một thời gian dài mà không gây một triệu chứng nào. Trong nhiều trường hợp, biểu hiện đầu tiên của loãng xương là gãy xương. Trên thực tế, triệu chứng cơ năng đầu tiên của loãng xương có thể liên quan đến quá trình xẹp đốt sống hoặc gãy xương ngoại vi.

Với những biểu hiện: đau lưng, giảm chiều cao, biến dạng cột sống, đau chói do gãy xương cột sống và một số vị trí khác.

Trường hợp đau cột sống do xẹp đốt sống cấp tính: thường xuất hiện tự nhiên hoặc liên quan đến gắng sức hoặc chấn thương nhỏ. Biểu hiện bằng đau cột sống cấp tính, khởi phát đột ngột không lan, không có triệu chứng chèn ép thần kinh kèm theo. Đau giảm rõ rệt khi nằm và giảm dần rồi biến mất trong vài tuần. Đau xuất hiện khi có một đốt sống mới bị xẹp, hoặc đốt sống ban đầu bị xẹp nặng thêm.

Trường hợp đã có biến dạng cột sống: biểu hiện thông thường hơn của loãng xương là đau lưng mạn tính, âm ỉ, kéo dài, với kiểu đau cơ học, rất khó xác định thời điểm đầu tiên xuất hiện triệu chứng. Đau lưng mạn tính là hậu quả của rối loạn tư thế cột sống. Dần dần bệnh nhân gặp nhiều đợt đau mới trên nền đau cột sống mạn tính. Theo thời gian, bệnh nhân sẽ xuất hiện sự giảm chiều cao, gù đoạn lưng, có thể tới mức các xương sườn cuối cùng cọ xát vào xương chậu.

Gãy xương: nhiều trường hợp phát hiện loãng xương khi bệnh nhân đã có biến chứng gãy xương, thường xuất hiện khi có chấn thương rất nhẹ. Các vị trí gãy xương thường gặp là: đầu trên xương đùi, xương cánh tay, đầu dưới xương cẳng tay, xương sườn, xương chậu và xương cụt.

### ***1.1.7 Triệu chứng cận lâm sàng***

#### ***- Các triệu chứng x-quang của loãng xương***

Với loãng xương sau mãn kinh, x-quang thường được đánh giá tại cột sống vì biểu hiện sớm nhất tại đây.

#### ***+ Hình ảnh x-quang cột sống giai đoạn sớm***

Hình ảnh đốt sống tăng thấu quang đồng nhất. Giai đoạn rất sớm có thể thấy hình ảnh đốt sống răng lược: chỉ mất các bè xương ngang, còn lại bè dọc.

Lưu ý là khi khối lượng xương đã mất từ 30% trở lên thường mới phát hiện được, do đó x-quang quy ước không được dùng để chẩn đoán sớm.

#### ***+ Hình ảnh x-quang đốt sống giai đoạn muộn.***

Ngoài tình trạng đốt sống tăng thấu quang, có thể có một hoặc nhiều đốt sống bị biến dạng hình chêm, lõm một hạc hai mặt (hình thấu kính).

Đặc điểm của các đốt sống tăng thấu quang là mật độ đồng nhất. Có “ hình ảnh viền tang”: đường viền ở mâm đốt sống, tăng độ cản quang, tương phản với hình ảnh tăng thấu quang của thân đốt sống [3].

### **- Các xét nghiệm sinh hoá**

Trong một số trường hợp cần thiết, có thể định lượng các marker hủy xương và tạo xương: ALP xương, Amino terminal telopeptide (NTX), Carboxyterminal telopeptide (CTX), Procollagen type 1 N terminal propeptide (PINP), Procollagen type 1 C terminal propeptide (PICP)... để đánh giá đáp ứng của điều trị [1].

### **- Đo mật độ xương**

Hiện nay, việc phát hiện những người loãng xương hoặc có nguy cơ loãng xương đang được thực hiện rộng rãi nhờ các máy móc thăm dò khối lượng xương. Từ năm 2002, các hội nghị quốc tế về loãng xương đã thống nhất quan điểm về giá trị của các loại máy đo mật độ xương; máy đo mật độ xương dùng siêu âm chỉ có giá trị tầm soát, chỉ có máy sử dụng tia X năng lượng kép, được gọi là DEXA (Dual – Energy X-ray Absorptionmetry) mới có giá trị chẩn đoán.

### **- Các mô hình tiên lượng dự báo nguy cơ gãy xương (dựa trên mật độ khoáng chất của xương và các yếu tố nguy cơ)**

+ Mô hình FRAX của Tổ chức Y tế Thế giới <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

Sử dụng 12 yếu tố nguy cơ: tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, tiền sử gãy xương, chỉ số T -score, tiền sử gãy xương của gia đình, hút thuốc, uống rượu, viêm khớp dạng thấp, loãng xương thứ phát, sử dụng corticoid. Người sử dụng chỉ việc nhập số liệu của bệnh nhân, website sẽ cho kết quả tiên lượng xác suất gãy xương trong vòng 10 năm.

+ Mô hình NGUYEN của viện Garvan, Úc <http://www.fractureriskcalculator.com>: Sử dụng 5 yếu tố nguy cơ: tuổi, cân nặng, tiền sử gãy xương, chỉ số T-score và tiền sử té ngã. Cũng như mô hình của WHO, mô hình này cho kết quả nguy cơ gãy xương trong vòng 5 năm và 10 năm.

#### **1.1.8 Chẩn đoán**

Chẩn đoán xác định: Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 1994, đo mật độ xương (BMD) tính theo T-score tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi theo phương pháp DXA. T-score của 1 cá thể là chỉ số mật độ xương BMD của cá thể đó so với BMD của nhóm người trẻ tuổi làm chuẩn.

+ Xương bình thường: T- score từ  $-1SD$  trở lên.

+ Thiếu xương (Osteopenia): T- score dưới  $-1SD$  đến  $-2,5SD$ .

- + Loãng xương (Osteoporosis): T- score dưới  $-2,5SD$ .
- + Loãng xương nặng: T- score dưới  $-2,5 SD$  kèm tiền sử/ hiện tại có gãy xương.
- Trường hợp không có điều kiện đo mật độ xương: Có thể chẩn đoán xác định loãng xương khi đã có biến chứng gãy xương dựa vào triệu chứng lâm sàng và Xquang: Đau xương, đau lưng, gãy xương sau chấn thương nhẹ, tuổi cao...[1]

### **1.1.9 Điều trị**

#### **1.1.9.1 Các phương pháp không dùng thuốc (bao gồm dự phòng và điều trị)**

- Chế độ ăn uống: Bổ sung nguồn thức ăn giàu calci (theo nhu cầu của cơ thể : từ 1.000-1.500mg hàng ngày, từ các nguồn: thức ăn, sữa và dược phẩm), tránh các yếu tố nguy cơ: thuốc lá, café, rượu... tránh thừa cân hoặc thiếu cân.
- Chế độ sinh hoạt: Tăng cường vận động, tăng dẻo dai cơ bắp, tránh té ngã...
- Sử dụng các dụng cụ, nẹp chỉnh hình (cho cột sống, cho khớp háng) giảm sự tỳ đè lên cột sống, đầu xương, xương vùng hông [1].

#### **1.1.9.2 Các thuốc điều trị loãng xương**

- Các thuốc bổ sung nếu chế độ ăn không đủ (dùng hàng ngày trong suốt quá trình điều trị).
  - + Calci: cần bổ sung calci 500 – 1.500mg hàng ngày.
  - + Vitamin D 800 - 1.000 UI hàng ngày (hoặc chất chuyển hoá của vitamin D là Calcitriol 0,25 – 0,5 mcg, thường chỉ định cho các bệnh nhân lớn tuổi hoặc suy thận vì không chuyển hóa được vitamin D).
- Các thuốc chống hủy xương: Làm giảm hoạt tính tế bào hủy xương
  - + Nhóm Bisphosphonat: Hiện là nhóm thuốc được lựa chọn đầu tiên trong điều trị các bệnh lý loãng xương (người già, phụ nữ sau mãn kinh, nam giới, do corticosteroid). Chống chỉ định: phụ nữ có thai và cho con bú, dưới 18 tuổi (cần xem xét từng trường hợp cụ thể), suy thận với mức lọc cầu thận (GFR)  $< 35\text{ml/phút}$ .

**So sánh một số thuốc thuộc nhóm Bisphosphonat thường gặp trên lâm sàng**

Tên thuốc	Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Acid zoledronic
Đặc điểm				
Cách dùng	Uống 1 viên/tuần	Uống (1 viên/ngày/tuần/tháng) tùy theo hàm lượng	Uống (1 viên/tháng) hoặc tiêm tĩnh mạch 3 tháng/lần	Truyền tĩnh mạch 1 năm/lần
Tác dụng phụ	Kích ứng thực quản, dạ dày	Kích ứng thực quản, dạ dày	Kích ứng thực quản, dạ dày dạng uống	Sốt, đau đầu, đau cơ, hội chứng giả cúm...
Khả năng tuân thủ	Trung bình (cần đứng yên 30 phút)	Trung bình (cần đứng yên 30 phút)	Cao (ít lần dùng hơn)	Rất cao (1 năm /lần)

Đặc điểm dược lý của các bisphosphonate xét theo ái lực với hydroxyapatite và hiệu lực chống tiêu xương tương đối.

Ái lực: Risedronate < Ibandronate < Alendronate < Acid zoledronic.

Hiệu lực: Alendronate < Ibandronate < Risedronate < Acid zoledronic [11].

+ Denosumab: Denosumab, một kháng thể đơn dòng chống lại chất kích hoạt thụ thể của yếu tố hạt nhân  $\kappa$ -B ligand (RANKL), là một chất chống tiêu xương mạnh. Denosumab đã được các cơ quan quản lý của châu Âu và Hoa Kỳ phê duyệt vào năm 2010. Liều lượng được phê duyệt cho bệnh loãng xương là 60 mg tiêm dưới da mỗi 6 tháng.

Denosumab được khuyến cáo cho nam giới và phụ nữ sau mãn kinh bị loãng xương có nguy cơ gãy xương cao. Nó cũng là một lựa chọn điều trị cho bệnh loãng xương do glucocorticoid gây ra, và cho bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp ức chế hormone, chẳng hạn như những người bị ung thư vú giai đoạn đầu đang dùng thuốc ức chế

aromatase hoặc ung thư tuyến tiền liệt không di căn đang điều trị bằng liệu pháp ức chế androgen. Denosumab được dung nạp tốt và dễ quản lý trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Nó hiệu quả như một phương pháp điều trị đầu tiên và cũng là một lựa chọn điều trị thứ hai sau khi sử dụng bisphosphonate hoặc các chất đồng hóa [15].

- Thuốc kích thích tạo xương:

+ Romosozumab: Romosozumab là một kháng thể đơn dòng tác động lên con đường sclerostin, dẫn đến tăng cường hình thành xương và giảm tiêu xương ở bệnh nhân loãng xương. Cách dùng tiêm dưới da 210 mg mỗi tháng [20].

+ Hormon tuyến cận giáp PTH (parathyroid hormon): Teriparatide và Abaloparatide

PTH bao gồm 84 axit amin và kích hoạt thụ thể PTH1 ở thận và xương để điều hòa quá trình chuyển hóa canxi. Teriparatide là một peptide tổng hợp được tạo ra bằng công nghệ DNA tái tổ hợp, bao gồm 34 axit amin đầu tiên của PTH. Tiếp xúc gián đoạn với PTH kích thích trực tiếp các nguyên bào xương và tế bào xương theo cách đồng hóa xương, thúc đẩy sự biệt hóa tế bào gốc thành nguyên bào xương, tăng cường hoạt động của nguyên bào xương và kéo dài tuổi thọ của chúng. Hơn nữa, PTH làm giảm biểu hiện sclerostin, một chất ức chế hình thành xương chủ yếu được sản xuất bởi tế bào xương, thúc đẩy hơn nữa quá trình hình thành xương.

Abaloparatide, một chất tương tự tổng hợp của peptide liên quan đến hormone tuyến cận giáp (PTHrP), bao gồm 34 axit amin và có sự tương đồng đáng kể với PTHrP 1–34 của người và teriparatide. Abaloparatide kích hoạt thụ thể PTH1 trên nguyên bào xương và tế bào xương tương tự như teriparatide. So với teriparatide, abaloparatide thể hiện sự ưu tiên chọn lọc đối với cấu hình thụ thể phụ thuộc protein G (nhạy cảm với  $GTP\gamma S$ ) (RG) của thụ thể PTH, dẫn đến giảm thời gian hoạt động nội bào, giảm phản ứng canxi huyết và sản xuất RANKL. Cả teriparatide và abaloparatide đều tăng cường hoạt động của nguyên bào xương và hủy cốt bào, chủ yếu tại các vị trí tái tạo tích cực, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra các khoảng trống hình thành xương mới [10].

- Hormon và liệu pháp liên quan đến hormon

+ Calcitonin (chiết suất từ cá hồi) 100UI tiêm dưới da hoặc 200UI xịt qua niêm mạc mũi hàng ngày. Calcitonin là một peptide tự nhiên hoạt động thông qua các thụ thể đặc hiệu để ức chế mạnh chức năng của tế bào hủy xương. Nó đã được sử dụng trong

điều trị loãng xương trong nhiều năm. Trước đây, calcitonin được dùng bằng đường tiêm, nhưng hiện nay dạng dùng qua đường mũi được sử dụng rộng rãi nhất do khả năng dung nạp tốt hơn [16].

+ Liệu pháp sử dụng các chất giống hormon: Chỉ định đối với phụ nữ sau mãn kinh có nguy cơ cao hoặc có loãng xương sau mãn kinh: Raloxifen, chất điều hoà chọn lọc thụ thể Estrogen (SERMs): 60mg uống hàng ngày, trong thời gian  $\leq 2$  năm.

+ Thuốc có tác dụng kép: Strontium ranelat

Liều dùng 2g uống ngày một lần vào buổi tối (sau bữa ăn 2 giờ, trước khi đi ngủ tối).

Thuốc được chỉ định khi bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp nhóm bisphosphonates như: thuốc ức chế osteocalcin: Menatetrenon (vitamin K2).

- Các nhóm thuốc khác có thể phối hợp trong những trường hợp cần thiết :

+ Thuốc làm tăng quá trình đồng hoá: Deca Durabolin và Durabolin chứa Nandrolone decanoate 50mg/ ml x 2ml/ống, tiêm bắp sâu mỗi 50mg/lần/3 tuần

Chỉ định: loãng xương nặng, có triệu chứng lâm sàng, phụ nữ mãn kinh sau nhiều năm.

Chống chỉ định:

Ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú ở nam giới.

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kì tá dược nào, kể cả dầu lạc (đậu phộng).

Phụ nữ có thai, cho con bú.

### **1.1.9.3. Điều trị triệu chứng**

– Đau cột sống, đau dọc các xương...(khi mới gãy xương, lún xẹp đốt sống): Chỉ định calcitonine và các thuốc giảm đau theo bậc thang của Tổ chức Y tế Thế giới. Có thể kết hợp thuốc kháng viêm giảm đau không steroids, thuốc giảm đau bậc 2 (phối hợp nhóm opiat nhẹ và vừa), thuốc giãn cơ...

– Chèn ép rễ thần kinh liên sườn (đau ngực khó thở, chập tiêu, đau lan theo rễ thần kinh, dị cảm, tê...): Nẹp thắt lưng, điều chỉnh tư thế ngồi hoặc đứng, thuốc giảm đau, thuốc giảm đau thần kinh, vitamin nhóm B ... nếu cần [1].

### **1.1.9.4. Điều trị ngoại khoa**

Điều trị ngoại khoa các biến chứng gãy cổ xương đùi, gãy thân đốt sống.

– Trường hợp gãy cổ xương đùi có thể bắt vis xóp, thay chỏm xương đùi hoặc thay toàn bộ khớp háng.

– Gãy đốt sống, biến dạng cột sống: Phục hồi chiều cao đốt sống bằng các phương pháp tạo hình đốt sống (bơm xi măng vào thân đốt sống, thay đốt sống nhân tạo...).

– Phụ nữ sau mãn kinh, nam giới > 60 tuổi bị gãy đốt sống, gãy cổ xương đùi hoặc gãy xương cổ tay do chấn thương nhẹ. Có thể được điều trị loãng xương mà không cần đo khối lượng xương. Việc đo khối lượng xương sẽ được thực hiện sau đó, khi thuận tiện, để theo dõi và đánh giá kết quả điều trị [1].

### **1.1.10 Phòng bệnh**

Loãng xương là bệnh có thể phòng ngừa :

– Cung cấp đầy đủ calci, vitamin D và các dưỡng chất cần thiết chung cho cơ thể trong suốt cuộc đời, theo nhu cầu của từng lứa tuổi và tình trạng cơ thể.

– Duy trì chế độ vận động thường xuyên giúp dự trữ calci cho xương, tăng sự khéo léo, sức mạnh cơ, sự cân bằng để giảm khả năng té ngã và gãy xương.

– Hạn chế một số thói quen: hút thuốc lá, uống nhiều rượu, nhiều cà phê, ít vận động...

– Khi bệnh nhân có nguy cơ loãng xương (BMD từ -1,5 đến - 2,4 SD), nhưng lại có nhiều yếu tố nguy cơ: phải dùng corticosteroid để điều trị bệnh nền, tiền sử gia đình có gãy xương do loãng xương, nguy cơ té ngã cao..., bisphosphonates có thể được chỉ định để phòng ngừa loãng xương.

## **1.2 Acid Zoledronic (Digafil 5mg/10ml)**

### **1.2.1 Cơ chế hoạt động**

Acid zoledronic là một thành viên của nhóm bisphosphonate chứa nitơ và tác động mạnh lên xương để làm giảm sự tiêu xương qua trung gian hủy cốt bào. Giống như các bisphosphonate khác, acid zoledronic có ái lực cao với xương khoáng hóa và liên kết với khoáng chất canxi phosphat của xương là hydroxyapatite, với sự định vị ưu tiên tại các vị trí chuyển hóa xương cao.

Trong ống nghiệm, khi so sánh với alendronate, ibandronate, risedronate, etidronate và clodronate, acid zoledronic có ái lực cao nhất với hydroxyapatite. Một số nghiên cứu độc lập đã xác nhận rằng một enzyme của con đường mevalonate của quá trình sinh tổng hợp lipid (farnesyl pyrophosphate synthase [FPP]) là mục tiêu enzyme

---

chính của acid zoledronic. Acid zoledronic ức chế FPP, là enzyme rất quan trọng trong việc điều hòa các quá trình khác nhau đối với chức năng của tế bào hủy cốt bào. Việc ức chế một loại enzyme như vậy có thể chịu trách nhiệm ức chế sự tái hấp thu xương qua trung gian tế bào hủy cốt bào, cũng như quá trình apoptosis của tế bào hủy cốt bào. Theo các nghiên cứu in vitro, acid zoledronic dường như ức chế FPP hiệu quả hơn lần lượt 3, 7, 17 và 67 lần so với risedronate, ibandronate, alendronate và pamidronate [18].

### **1.2.2 Đặc điểm dược động học**

Nồng độ đỉnh acid zoledronic trong huyết tương (C<sub>max</sub>) đạt được vào cuối thời gian truyền, sau đó nồng độ acid zoledronic giảm nhanh, đạt nồng độ 1% C<sub>max</sub> sau 24 giờ sau khi truyền. Thuốc liên kết với protein huyết tương 43% - 55% không phụ thuộc vào nồng độ.

#### ***Chuyển hóa và bài tiết***

Acid zoledronic không được chuyển hóa ở người; nó được bài tiết nguyên vẹn qua thận. Trung bình 39% lượng acid zoledronic được dùng được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ đầu. Phần còn lại của liều dùng được cho là liên kết với xương và được giải phóng trở lại tuần hoàn rất chậm. Độ thanh thải của acid zoledronic phụ thuộc vào độ thanh thải creatinin. Tuy nhiên, không có thay đổi đáng kể nào về mức độ phơi nhiễm với acid zoledronic được ghi nhận ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (50–80 ml/phút) đến trung bình (35–50 ml/phút) so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Liều dùng không được điều chỉnh cho suy thận nhẹ hoặc trung bình, nhưng acid zoledronic không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng (<35 ml/phút) do thiếu dữ liệu trong nhóm dân số này. Chưa thấy tác dụng nào trên cytochrome P450. Dược động học của acid zoledronic không bị ảnh hưởng bởi giới tính, chủng tộc hoặc tuổi tác ở những bệnh nhân trong độ tuổi từ 38 đến 84 [18].

### **1.2.3 Chỉ định và chống chỉ định**

#### **1.2.3.1 Chỉ định**

- Điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh
- Phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương hông ở nam giới và nữ giới
- Điều trị bệnh Paget xương

#### **1.2.3.2 Chống chỉ định**

- Quá mẫn với biphosphonat hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

- Hạ canxi máu.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú, trẻ em.
- Suy thận: không khuyến cáo dùng Digafil 5mg/100ml cho bệnh nhân suy thận (hệ số thanh thải creatinin < 35ml/phút) để đảm bảo một mức an toàn đầy đủ tránh suy thận ở bệnh nhân dùng thuốc ngoài môi trường thử nghiệm. Bệnh nhân cần được định lượng creatinin huyết thanh trước khi dùng thuốc.

#### **1.2.4 Liều lượng và cách dùng**

- Liều lượng: liều khuyến cáo là truyền tĩnh mạch một liều đơn 5mg acid zoledronic 1 lần trong 1 năm.

- Cách dùng: Digafil 5mg/100ml (acid zoledronic 5mg trong 100ml có sẵn trong dung dịch truyền) được dùng đường tĩnh mạch qua một dây truyền mở lỗ thông với tốc độ truyền hằng định. Thời gian truyền không được dưới 15 phút. Bổ sung canxi và vitamin D trước và sau khi truyền.

- Bệnh nhân suy thận: không khuyến cáo dùng acid zoledronic cho bệnh nhân suy thận (hệ số thanh thải creatinin < 35ml/phút) để đảm bảo một mức an toàn đầy đủ tránh suy thận ở bệnh nhân dùng thuốc ngoài môi trường thử nghiệm. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có hệ số thanh thải >35 ml/phút.

- Bệnh nhân suy gan: không cần điều chỉnh liều.

- Người cao tuổi (>= 65 tuổi): không cần điều chỉnh liều vì sinh khả dụng, sự phân bố và thải trừ giống nhau giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi.

- Trẻ em và thiếu niên: không khuyến cáo dùng acid zoledronic cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả.

#### **1.2.5 Tác dụng không mong muốn**

Acid zoledronic chủ yếu liên quan đến một số triệu chứng sau khi dùng thuốc, bao gồm:

- Sốt
- Đau cơ
- Các triệu chứng giống cúm
- Đau khớp
- Đau đầu.

Các triệu chứng trên xảy ra thường xuyên hơn trong vòng 3 ngày đầu sau khi truyền acid zoledronic, ở mức độ nhẹ và hết trong vòng 3 ngày kể từ khi khởi phát. Các triệu chứng sau khi dùng thuốc nêu trên có thể giảm bớt bằng cách sử dụng acetaminophen hoặc ibuprofen ngay sau khi truyền acid zoledronic.

Một số tác dụng không mong muốn khác:

- Hạ canxi huyết thanh
- Phản ứng tại chỗ: sưng, đỏ
- Rung nhĩ
- Đau cơ xương
- Hoại tử xương hàm
- Gãy xương không điển hình.

### **1.2.6 Quy trình truyền acid zoledronic (Digafil 5mg/100ml)**

Quy trình truyền acid zoledronic (Digafil 5mg/100ml) tại khoa Nội tiết – Cơ xương khớp – Bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2 tuân thủ theo quy trình truyền acid zoledronic trong hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp (Ban hành kèm theo Quyết định số 361/QĐ-BYT ngày 25 tháng 01 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế) [1].

Bước 1: Bệnh nhân đến khám và điều trị được: hỏi tiền sử, thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết như: đo mật độ xương bằng phương pháp DXA và làm các cận lâm sàng cần thiết khác.

Bước 2: Những bệnh nhân có kết quả đo mật độ xương T-score < -2.5 SD, chỉ số sinh tồn và kết quả cận lâm sàng trong giới hạn cho phép, có chỉ định truyền thuốc Digafil 5mg/100ml được bác sĩ giải thích về lợi ích cũng như tác dụng không mong muốn có thể xảy ra trong và sau truyền. Nếu bệnh nhân và gia đình đồng ý, sẽ tiến hành các bước tiếp theo.

Bước 3: Truyền tĩnh mạch 500ml Natriclorid 0.9%, sau đó truyền tĩnh mạch Digafil 5mg/100ml với tốc độ 40 giọt/ phút, đảm bảo thời gian truyền Digafil tối thiểu là 30 phút.

Trong quá trình truyền, bệnh nhân được theo dõi toàn trạng.

Bổ sung canxi, vitamin D3 hàng ngày, uống đủ 2 lít nước/ngày.

Bước 3: Sau khi truyền, tiếp tục theo dõi toàn trạng, theo dõi các tác dụng không mong muốn: sốt, đau cơ, đau đầu, hội chứng giả cúm, phản ứng tại chỗ, đau ngực, rối loạn nhịp tim... trong 3 ngày sau truyền.

Nếu bệnh nhân xuất hiện các tác dụng không mong muốn, được xử trí bằng các thuốc giúp giảm triệu chứng như: truyền dịch, hạ sốt, giảm đau...

### **1.2.7 Các tiêu chí đánh giá hiệu quả của acid zoledronic**

Đánh giá hiệu quả của việc sử dụng acid zoledronic đường tĩnh mạch mỗi năm một lần, thường dựa vào một số tiêu chí sau:

- Giảm nguy cơ gãy xương
- Cải thiện mật độ xương (BMD hay T-score)
- Ưc chế các chỉ số chuyển hóa xương: CTX, NTX, ALP...

Trong nghiên cứu của Dennis M.Black năm 2007, so sánh giữa 2 nhóm: nhóm 1 gồm 3889 được truyền acid zoledronic 1 lần và nhóm 2 gồm 3876 bệnh nhân dùng giả dược, sau 1 năm.

Kết quả cho thấy:

+ Tỷ lệ mắc gãy xương hình thái học ở nhóm dùng giả dược là 3.7%, nhóm dùng acid zoledronic là 1.5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.001$ .

+ Mật độ xương tại cổ xương đùi tăng khoảng 3% ở nhóm dùng acid zoledronic, mật độ xương tại cột sống thắt lưng tăng khoảng 4%, trong khi đó ở nhóm dùng giả dược, mật độ xương cổ xương đùi, cột sống thắt lưng gần như không thay đổi sau và có xu hướng giảm ở những năm tiếp theo.

+ Nồng độ CTX, NTX, ALP ở nhóm dùng acid zoledronic thấp hơn nhóm dùng giả dược lần lượt là: 59%, 58% và 30% [8].

## **1.3 Các nghiên cứu trong và ngoài nước**

### **1.3.1 Các nghiên cứu trong nước**

- Nguyễn Văn Lâm năm 2012 đã nghiên cứu ” Đánh giá đáp ứng của liệu pháp acid zoledronic (aclasta) truyền tĩnh mạch mỗi năm một lần trong điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh” nghiên cứu trên 65 bệnh nhân cho thấy thuốc có hiệu quả cải thiện mật độ xương tốt ở 100% bệnh nhân nghiên cứu sau 1 năm điều trị, thuốc không có tác dụng không mong muốn trầm trọng [4].

- Cao Trường Sinh và Lê Thanh Huyền 2016: Đánh giá hiệu quả điều trị của acid zoledronic kết hợp với bổ sung canxi và vitamin D ở bệnh nhân loãng xương nghiên cứu trên 39 bệnh nhân loãng xương, kết quả: T-score cải thiện, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [5].

- Theo Nguyễn Hữu Vinh và cộng sự năm 2024: Đánh giá hiệu quả ban đầu của Zoledronic acid truyền tĩnh mạch trong điều trị bệnh loãng xương tại khoa Nội A, Bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang giá trị trung bình của chỉ số Tscore sau điều trị 1 năm có cải thiện nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (cổ xương đùi:  $p=0,6096$ , cột sống thắt lưng:  $p=0,3976$ ). Các tác dụng không mong muốn ở lần điều trị đầu tiên hay gặp lần lượt là sốt 65,6%, đau cơ 46,9%, giả cúm 34,4%, đau khớp 9,4%. So với lần đầu, ở lần thứ 2 điều trị thì không có trường hợp đau cơ, giả cúm và đau khớp mà chỉ có sốt nhẹ 34,4%. Sau điều trị thì việc đi lại, vận động và đau khớp có cải thiện 100% [7].

- Phan Thanh Tuấn 2023: Đánh giá kết quả điều trị loãng xương nguyên phát bằng acid zoledronic (Zoledro BFS) tại Bệnh viện Chấn thương chỉnh hình Nghệ An. Nghiên cứu trên 103 bệnh nhân, cho thấy mật độ xương sau 1 năm điều trị có sự cải thiện rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [6].

- Hoàng Văn Dũng và Nguyễn Thị Thu Phương 2025: nghiên cứu hồi cứu trong 3 năm: 2022 – 2024 trên 183 phụ nữ mãn kinh có loãng xương ( $Tscore < -2,5$ ) có truyền acid zoledronic. Vị trí cổ xương đùi, có sự cải thiện mật độ xương sau 1 năm điều trị: tăng 4,1% ( $p < 0,05$ ), và tăng 5,5% sau 2 năm truyền acid zoledronic so với ban đầu ( $p < 0,05$ ). Tại vị trí cột sống thắt lưng, có sự cải thiện mật độ xương sau 1 năm điều trị: tăng 5,3% ( $p < 0,05$ ), và tăng 6,2% sau 2 năm truyền acid zoledronic so với ban đầu ( $p < 0,05$ ) [2].

### **1.3.2 Các nghiên cứu trên thế giới**

- Dennis M Black và cộng sự năm 2007: nghiên cứu 3889 bệnh nhân (tuổi trung bình 73) được chỉ định ngẫu nhiên để truyền một lần acid zoledronic (5 mg) trong 15 phút và 3876 bệnh nhân được chỉ định dùng giả dược khi bắt đầu, sau 12 tháng và sau 24 tháng.

Điều trị bằng acid zoledronic làm giảm nguy cơ gãy đốt sống hình thái học 70% trong thời gian 3 năm, so với giả dược và làm giảm nguy cơ gãy xương hông 41%. Gãy xương không phải đốt sống, gãy xương lâm sàng và gãy xương đốt sống lâm sàng lần lượt giảm 25%, 33% và 77% ( $P < 0,001$  cho tất cả các so sánh). Axit zoledronic cũng liên quan đến sự cải thiện đáng kể về mật độ khoáng xương và các dấu hiệu chuyển hóa xương. Các tác dụng phụ, bao gồm thay đổi chức năng thận, tương tự nhau ở hai nhóm

nghiên cứu. Tuy nhiên, rung nhĩ nghiêm trọng xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm dùng acid zoledronic (ở 50 so với 20 bệnh nhân,  $P < 0,001$ )[8].

- T Nakamura 2017: Đối tượng nghiên cứu là 665 bệnh nhân Nhật Bản từ 65 đến 89 tuổi, bị gãy xương đốt sống. Các đối tượng được phân ngẫu nhiên để truyền tĩnh mạch 5 mg acid zoledronic hoặc giả dược mỗi năm một lần vào thời điểm ban đầu và 12 tháng sau đó. Kết quả: Tỷ lệ gãy đốt sống hình thái mới trong 2 năm là 3,0% (10/330 đối tượng) ở nhóm acid zoledronic và 8,9% (29/327) ở nhóm giả dược ( $p = 0,0016$ ). Tỷ lệ gãy đốt sống hình thái mới tích lũy trong 24 tháng là 3,3% ở nhóm acid zoledronic so với 9,7% ở nhóm giả dược. Tỷ lệ gãy xương lâm sàng, gãy đốt sống lâm sàng và gãy xương không phải đốt sống đều giảm đáng kể ở nhóm acid zoledronic lần lượt là 54%, 70% và 45% so với nhóm giả dược [17].

#### **1.4 Giới thiệu tóm tắt về địa bàn nghiên cứu**

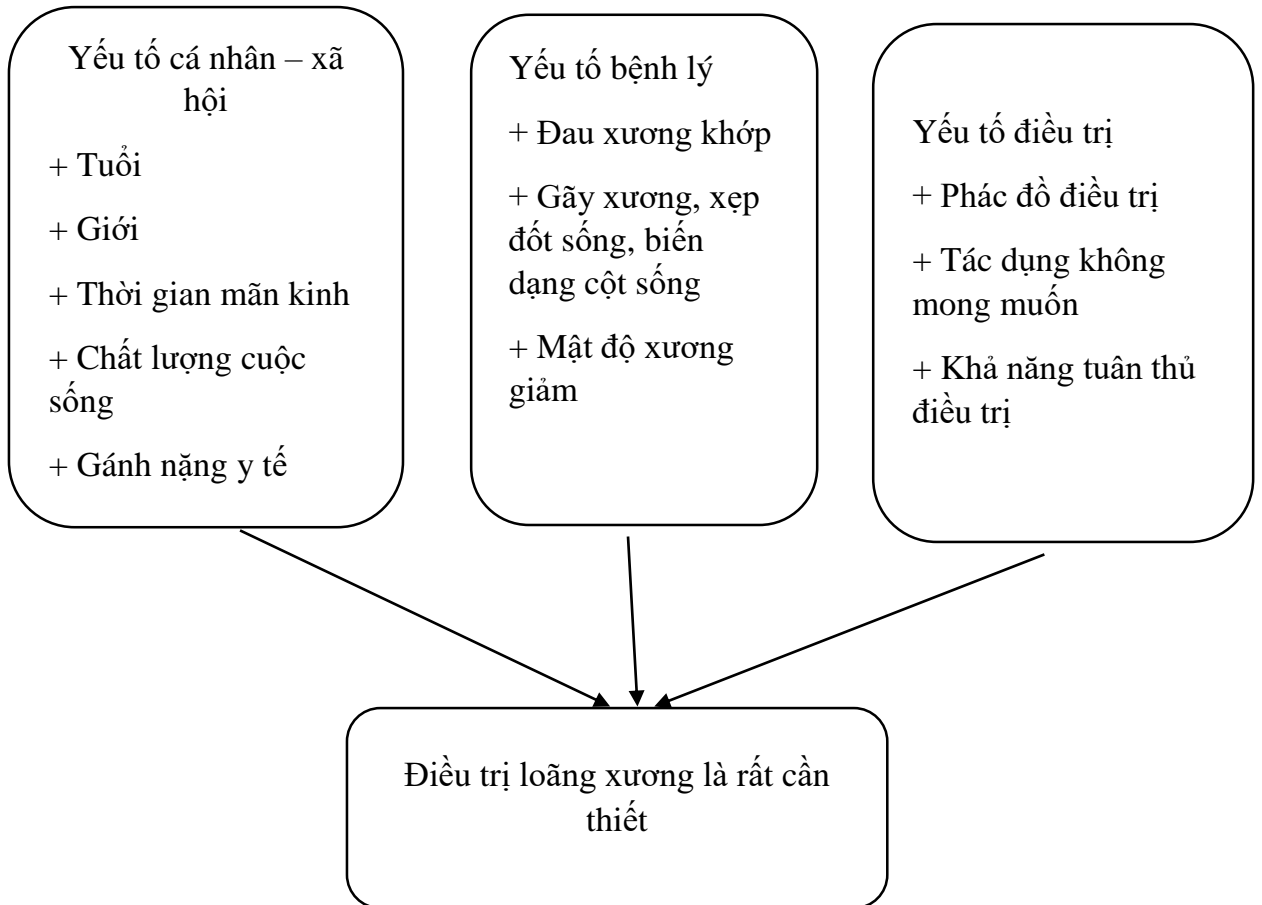
Nghiên cứu này sẽ được tiến hành tại Khoa Nội tiết – Cơ xương khớp, Bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2.

Khoa Nội tiết – Cơ xương khớp, Bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2 được thành lập năm 2015. Khoa được biên chế 23 nhân viên trong đó có 13 bác sĩ, 17 điều dưỡng. Khoa có nhiệm vụ chẩn đoán và điều trị cho các bệnh nhân nội tiết, bệnh cơ xương khớp nội khoa của tỉnh và các tỉnh lân cận. Hiện nay, khoa đã chẩn đoán và điều trị hầu hết các bệnh lý cơ xương khớp nội khoa, thực hiện các thủ thuật trong chuyên ngành cơ xương khớp như: tiêm nội khớp, tiêm khớp dưới hướng dẫn siêu âm, truyền thuốc chống hủy xương.... Khoa Nội tiết – Cơ xương khớp đã bắt đầu truyền tĩnh mạch acid zoledronic từ năm 2017.

Từ tháng 2/2025 đến nay, Digafil 5mg/100ml là thuốc duy nhất chứa acid zoledronic 5mg có trong kho thuốc của bệnh viện.

Tại bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2, Digafil 5mg/100ml được đưa vào sử dụng cho bệnh nhân loãng xương từ tháng 2/2025 cho đến nay. Ước tính năm 2025 có khoảng gần 1000 bệnh nhân loãng xương được điều trị bằng Digafil 5mg/100ml.

### 1.5 Cây sơ đồ nghiên cứu



## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1 Đối tượng nghiên cứu

Theo số liệu cấp phát thuốc Digafil 5mg/100ml của khoa dược, tại bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2, trong khoảng 1000 bệnh nhân được dùng Digafil 5mg/100ml năm 2025 chỉ có 40 bệnh nhân là nam giới. Do vậy, đối tượng trong nghiên cứu này của tôi là các bệnh nhân nữ được chẩn đoán loãng xương nguyên phát vào điều trị nội trú tại Bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2.

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu*

- + Bệnh nhân được chẩn đoán loãng xương nguyên phát, truyền Digafil lần 1 năm 2025 đến tái khám sau đủ 1 năm.
- + Đồng ý tham gia nghiên cứu.
- + Có đầy đủ các thông tin cần thiết đáp ứng cho nghiên cứu (theo mẫu bệnh án nghiên cứu).

#### *Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu*

- + Bệnh nhân không đến tái khám sau 1 năm truyền Digafil 5mg/100ml.
- + Bệnh nhân không đầy đủ thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu.
- + Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### 2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

**Thời gian nghiên cứu:** Hồi cứu từ tháng 3/2025 đến tháng 7/2025, tiến cứu từ tháng 03/2026 – tháng 7/2026.

**Địa điểm nghiên cứu:** Nhóm nghiên cứu được thu nhận tại Bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2.

#### 2.3 Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu kết hợp tiến cứu, nghiên cứu dọc (can thiệp không đối chứng so sánh trước sau).

---

## 2.4 Cỡ mẫu

Cỡ mẫu tính theo công thức: so sánh giá trị trung bình “ mật độ xương” trước và sau điều trị.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times \sigma_d^2}{\Delta^2}$$

- **n**: cỡ mẫu cần thiết (số bệnh nhân)
- **$\alpha$** : mức ý nghĩa thống kê chọn  $\alpha$  là 0.05  $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1.96$
- **$\beta$** : sai số loại II (power = 1 -  $\beta$ ; chọn power = 80%  $\rightarrow Z_{1-\beta} = 0.84$ )
- **$\sigma_d$** : độ lệch chuẩn của **hiệu số** (sau - trước). Theo nghiên cứu của Hoàng Văn Dũng và Nguyễn Thị Thu Phương [2], độ lệch chuẩn mật độ xương BMD(g/cm<sup>2</sup>) cổ xương đùi trước truyền acid zoledronic là 0.21, sau truyền acid zoledronic 1 năm là 0.134.

$$\sigma_d^2 = \sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2r\sigma_1\sigma_2$$

$\sigma_1$ : độ lệch chuẩn trước điều trị

$\sigma_2$ : độ lệch chuẩn sau điều trị

r: hệ số tương quan giữa 2 lần đo do không có dữ liệu cụ thể trong nghiên cứu của Hoàng Văn Dũng, tôi chọn r:0.5.

$$\rightarrow \sigma_d = 0.184163$$

- **$\Delta$** : mức thay đổi trung bình kỳ vọng (mean difference) là 0.05 g/cm<sup>2</sup>

Từ các dữ liệu trên, tính ra n = 106

## 2.5 Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu: chọn toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ cho đến khi đủ 106 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu.

## 2.6 Phương pháp thu thập số liệu

Công cụ nghiên cứu: thu thập thông tin, dữ liệu bằng mẫu bệnh án.

Thu thập thông tin: thống kê các biến số theo mẫu bệnh án, các biến số và chỉ số nghiên cứu được thu thập dựa vào bệnh án, phân mềm quản lý bệnh viện.

## 2.7 Các biến số nghiên cứu

### Nhóm biến số cho mục tiêu 1:

Tên biến	Khái niệm	Phân loại	Phương pháp thu thập	Loại biến
Tuổi	Tính theo năm dương lịch (2026 – năm sinh)	- Trong nghiên cứu chia tuổi của ĐTNC thành các nhóm: dưới 60 tuổi, từ 60 -70 tuổi, trên 70 tuổi	HSBA	Định lượng
Thời gian mãn kinh	Tính theo năm dương lịch (2026 – năm bắt đầu mãn kinh)		HSBA	Định lượng
Tiền sử	- Gãy xương, lún xẹp đốt sống sau chấn thương nhẹ hoặc không rõ chấn thương. - Các bệnh lý cơ xương khớp kèm theo: thoái hoá khớp, đau thần kinh tọa.		HSBA	Định tính
Triệu chứng lâm sàng	- Đau lưng cấp tính, mạn tính - Biến dạng cột sống: gù, vẹo, giảm chiều cao		HSBA	Định tính
BMI	Công thức tính Cân nặng(kg)/ chiều cao <sup>2</sup> (m)	- Gồm các mức độ theo WHO áp dụng cho khu vực Châu Á – Thái Bình Dương	HSBA	Biến phân loại

X-quang cột sống thắt lưng	- Thoái hoá cột sống - Giảm chiều cao thân đốt sống - Xẹp đốt sống		HSBA	Định tính
----------------------------	--	--	------	-----------

### Nhóm biến số cho mục tiêu 2:

#### - Các biến số về kết quả điều trị

Do hạn chế về các cận lâm sàng được thực hiện tại bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2, do vậy trong nghiên cứu này, tôi nhận xét kết quả điều trị dựa trên tỷ lệ gãy xương mới, sự thay đổi của chỉ số BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), T-score trước và sau điều trị 1 năm bằng Digafil 5mg/100ml. Đồng thời trong nghiên cứu này, tôi nhận xét về tác dụng không mong muốn xảy ra trong 3 ngày đầu sau truyền Digafil 5mg/100ml lần 1 năm 2025.

Tên biến	Khái niệm	Phân loại	Phương pháp thu thập	Loại biến
Gãy xương mới	Gãy xương tại cột sống thắt lưng hoặc cổ xương đùi không do chấn thương hoặc chấn thương nhẹ xảy ra trong khoảng thời gian từ sau khi truyền Digafil 5mg/100ml năm 2025 đến nay		HSBA	Định tính
T-score	Chỉ số đo mật độ xương tại cột sống và cổ xương đùi năm 2025, 2026		HSBA	Định lượng
BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	Chỉ số đo mật độ xương tại cột sống và cổ xương đùi năm 2025, 2026		HSBA	Định lượng
% Tscore thay đổi sau 1 năm	$= (\text{Tscore năm 2026} - \text{Tscore năm 2025}) / \text{Tscore năm 2025} \times 100\%$		HSBA	Định lượng
Các tác dụng không mong muốn	- Sốt - Đau cơ - Đau đầu - Triệu chứng giống cúm		HSBA	Định tính

sau truyền Digafil 5mg/100ml năm 2025	- Đau ngực - Rối loạn nhịp tim - Phản ứng tại chỗ			
--	---	--	--	--

### 2.7.1. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- Tiêu chuẩn đánh giá chỉ số BMI

**Bảng 2.1. Phân loại BMI theo WHO áp dụng cho khu vực châu Á – Thái Bình Dương**

Mức độ	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Thiếu cân	< 18,5
Bình thường	18,5 - 22,9
Thừa cân	23 - 24,9
Béo phì	≥ 25

- Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương: theo Tổ chức y tế thế giới năm 1994, đo mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi theo phương pháp DXA:
  - + Xương bình thường: T score từ – 1SD trở lên.
  - + Thiếu xương (Osteopenia): T score dưới – 1SD đến – 2,5SD.
  - + Loãng xương (Osteoporosis): T score dưới – 2,5SD.
  - + Loãng xương nặng: T score dưới – 2,5 SD kèm tiền sử/ hiện tại có gãy xương.

Loãng xương nguyên phát là loại loãng xương không tìm thấy căn nguyên nào khác ngoài tuổi tác và / hoặc tình trạng mãn kinh ở phụ nữ .

- Đánh giá sự thay đổi của mật độ xương sau 1 năm điều trị: hiện chưa có một mốc cụ thể để đánh giá mật độ xương thay đổi bao nhiêu % sau 1 năm điều trị bằng acid zoledronic là hiệu quả hay không hiệu quả. Hơn nữa, sự thay đổi mật độ xương sau điều trị còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như lối sống, chế độ ăn, bổ sung canxi và vitamin D3... Trong nghiên cứu này, tôi chọn điểm cut-off dựa trên kết quả nghiên cứu của Dennis M Black năm 2007[8] để đánh giá sự thay đổi chỉ số T-score sau 1 năm điều trị bằng acid zolderonic (Digafil 5mg/100ml). Cụ thể:

+ Tại vị trí cổ xương đùi, chỉ số T-score thay đổi sau 1 năm:  $\geq 3\%$  là cải thiện tốt,  $< 3\%$  là cải thiện chưa tốt.

+ Tại cột sống thắt lưng, chỉ số T-score thay đổi sau 1 năm:  $\geq 4\%$  là cải thiện tốt,  $< 4\%$  là cải thiện chưa tốt.

## 2.8 Các phương tiện sử dụng trong nghiên cứu và quy trình kỹ thuật

### 2.8.1 Các phương tiện sử dụng trong nghiên cứu

- Thuốc dùng trong nghiên cứu: Digafil 5mg/100ml, mỗi chai chứa acid zoledronic 5mg, tá dược: manitol, natriclorid, nước cất... vừa đủ 100ml.

Sản xuất bởi công ty cổ phần dược phẩm Trung Ương I- Pharbaco



**Hình 1.3: Lọ Digafil 5mg/100ml**

*(Hình ảnh được chụp tại khoa dược bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2)*

- Máy đo mật độ xương dùng trong nghiên cứu

Đo mật độ xương bằng máy GE Lunar Prodigy, sử dụng tia X năng lượng kép, thực hiện tại khoa thăm dò chức năng bệnh viện Đa Khoa Bắc Ninh số 2. Kết quả được đọc bởi các bác sĩ khoa thăm dò chức năng.



**Hình 4: Máy đo mật độ xương GE Lunar Prodigy**

*(Hình ảnh chụp tại khoa thăm dò chức năng bệnh viện đa khoa Bắc Ninh số 2)*

### **2.8.2 Quy trình nghiên cứu**

- Quy trình nghiên cứu:

Bước 1: Lấy toàn bộ bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ (Các bệnh nhân đã được chẩn đoán và truyền Digafil 5mg/100ml lần 1 từ tháng 3 đến tháng 7/2025, đến khám lại sau 1 năm truyền Digafil).

Bước 2: Thăm khám lâm sàng, khai thác tiền sử, làm các cận lâm sàng: đo mật độ xương cột sống và cổ xương đùi, chụp x-quang cột sống thắt lưng thẳng nghiêng.

Bước 3: Ghi nhận các thông tin vào mẫu bệnh án nghiên cứu.

### **2.9 Sai số và cách khống chế sai số**

Sai số trong quá trình thu thập số liệu: Thiết kế mẫu bệnh án nghiên cứu chi tiết, rõ ràng để hạn chế sai số này.

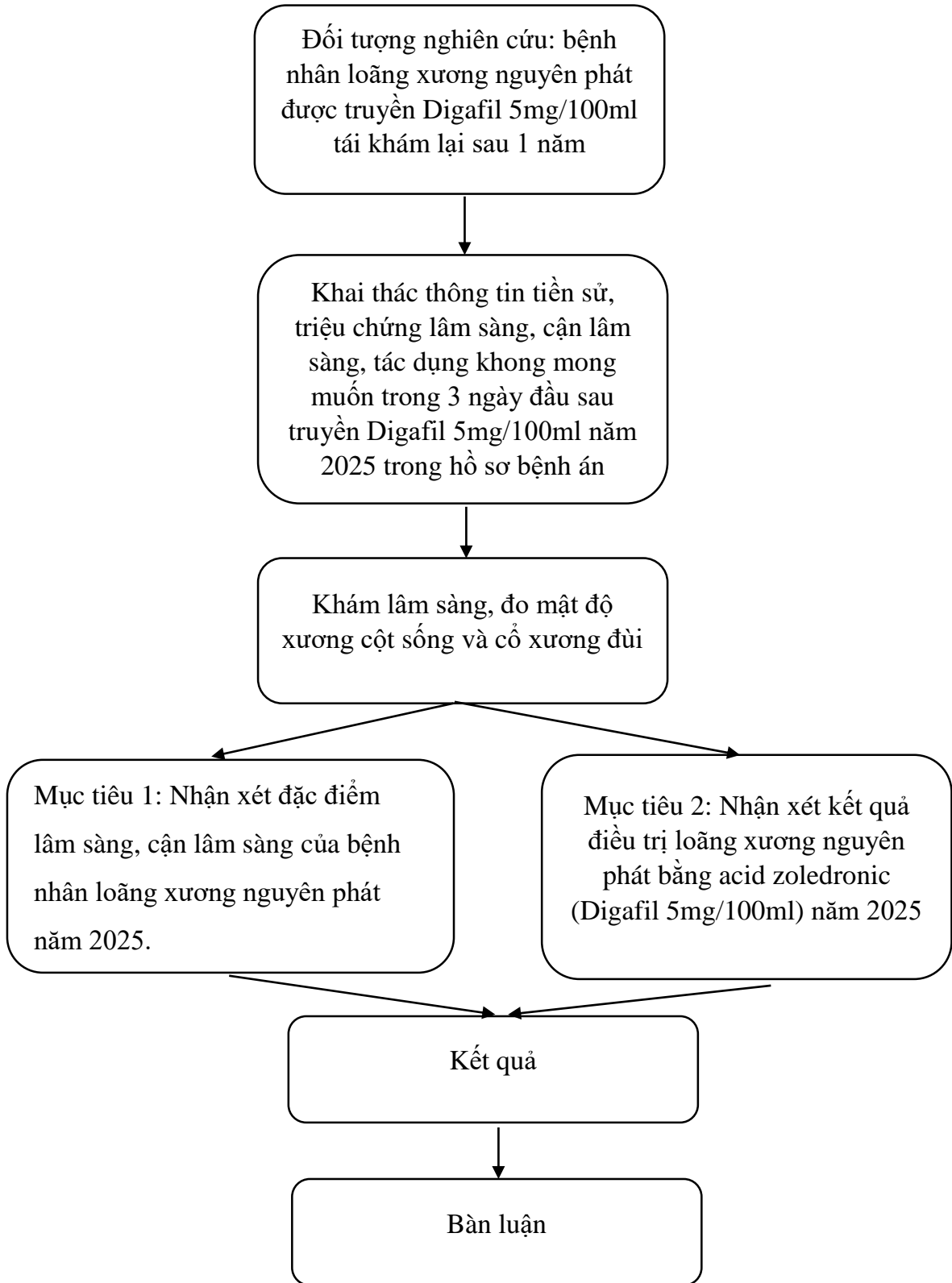
### **2.10 Xử lý và phân tích số liệu**

Tất cả các số liệu được thu thập, quản lý, kiểm tra ngay sau khi thu thập để kịp thời bổ sung những thiếu sót. Các số liệu thu được sẽ được xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

### **2.11 Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

– Giải thích về nghiên cứu và lấy phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu đối với nghiên cứu tiến cứu (Phụ lục). Bệnh nhân (hoặc người nhà) có quyền dừng tham gia bất cứ khi nào. Mọi thông tin của bệnh nhân hoàn toàn được bảo mật.

## 2.12 Sơ đồ nghiên cứu



## CHƯƠNG 3

### DỰ KIẾN KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

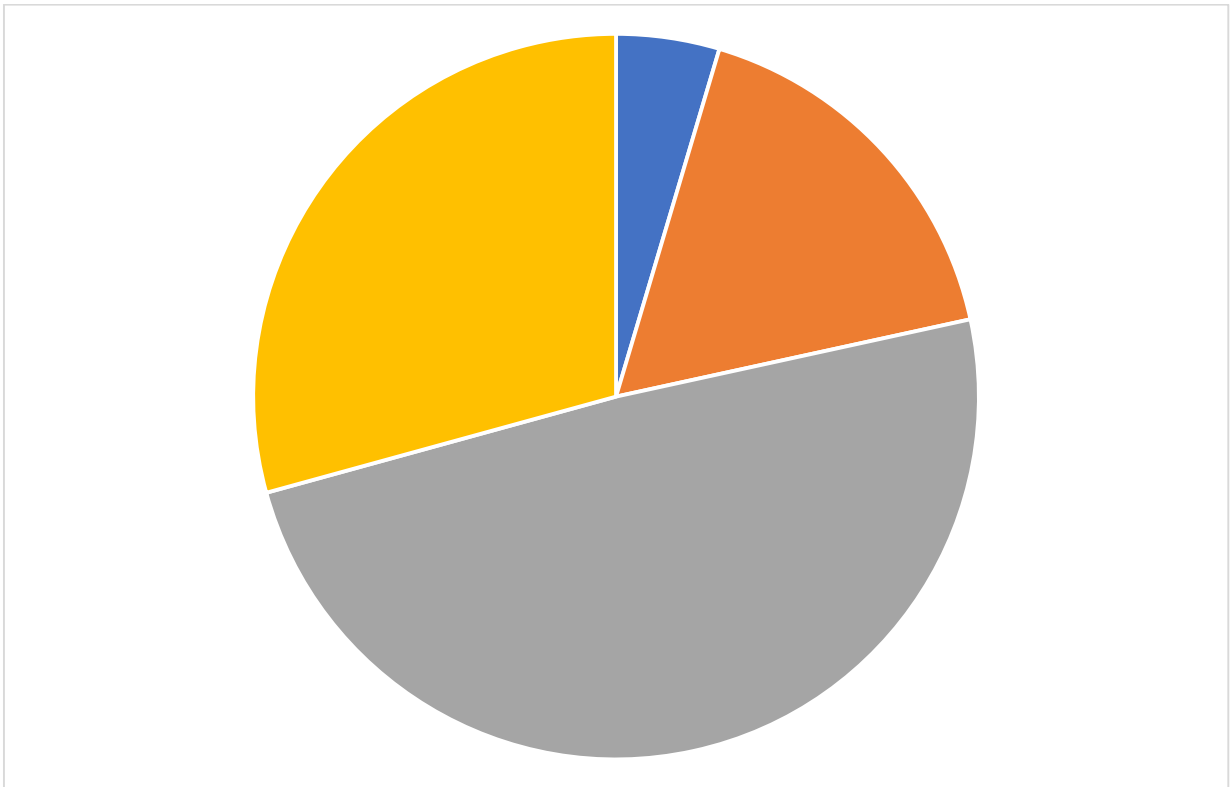
#### 3.1 Dự kiến kết quả

##### 3.1.1 Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1: Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu**

Tuổi	Năm
$\bar{X} \pm SD$	
Min	
Max	

**Nhận xét:**



**Biểu đồ 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi**

**Nhận xét:**

**Bảng 3.2 : Phân bố đối tượng nghiên cứu theo thời gian mãn kinh**

Thời gian mãn kinh	n	%
Dưới 5 năm		
5-10 năm		
Trên 10 năm		
Tổng		

**Nhận xét:**

**Bảng 3.3: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo BMI**

BMI	n	%
$\leq 18$		
18 - 23		
$\geq 23$		
Tổng		

**Nhận xét:**

**Bảng 3.4: Tiền sử gãy cổ xương đùi, lún xẹp đốt sống của đối tượng nghiên cứu**

Tiền sử		n	%
Gãy cổ xương đùi	Có		
	Không		
Lún xẹp đốt sống	Có		
	Không		
Không có			

**Nhận xét:**

**Bảng 3.5: Phân bố các bệnh kèm theo của đối tượng nghiên cứu**

Bệnh lý kèm theo	n	%
Thoái hoá khớp		
Đau thần kinh tọa		

**Nhận xét:**

**Bảng 3.6: Các triệu chứng lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

Triệu chứng lâm sàng		n	%
Đau lưng	Cấp tính		
	Mạn tính		
Biến dạng cột sống	Gù		
	Vẹo		
	Giảm chiều cao		

**Nhận xét:**

**Bảng 3.7: Hình ảnh trên x-quang cột sống thắt lưng của đối tượng nghiên cứu**

Hình ảnh trên X-quang CSTL	n	%
Thoái hoá cột sống		
Giảm chiều cao thân đốt sống		
Xẹp đốt sống		

**Nhận xét:**

**3.1.2. Mối liên quan giữa mật độ xương với một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

**Bảng 3.8: Mối liên quan giữa mật độ xương BMD (g/cm<sup>2</sup>) so với tuổi**

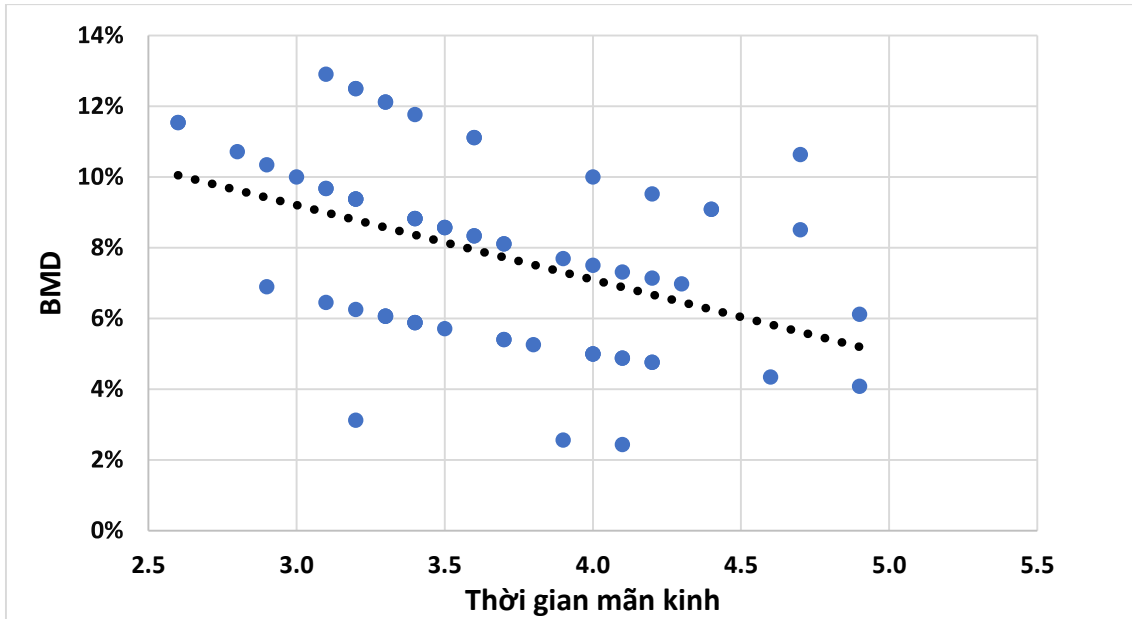
Tuổi \ Vị trí	Mật độ xương cột sống thắt lưng ( $\bar{X} \pm SD$ )	Mật độ xương cổ xương đùi ( $\bar{X} \pm SD$ )
<60		
60-70		
>70		
p		

**Nhận xét:**

**Bảng 3.9: Mối liên quan giữa mật độ xương BMD (g/cm<sup>2</sup>) với chỉ số BMI**

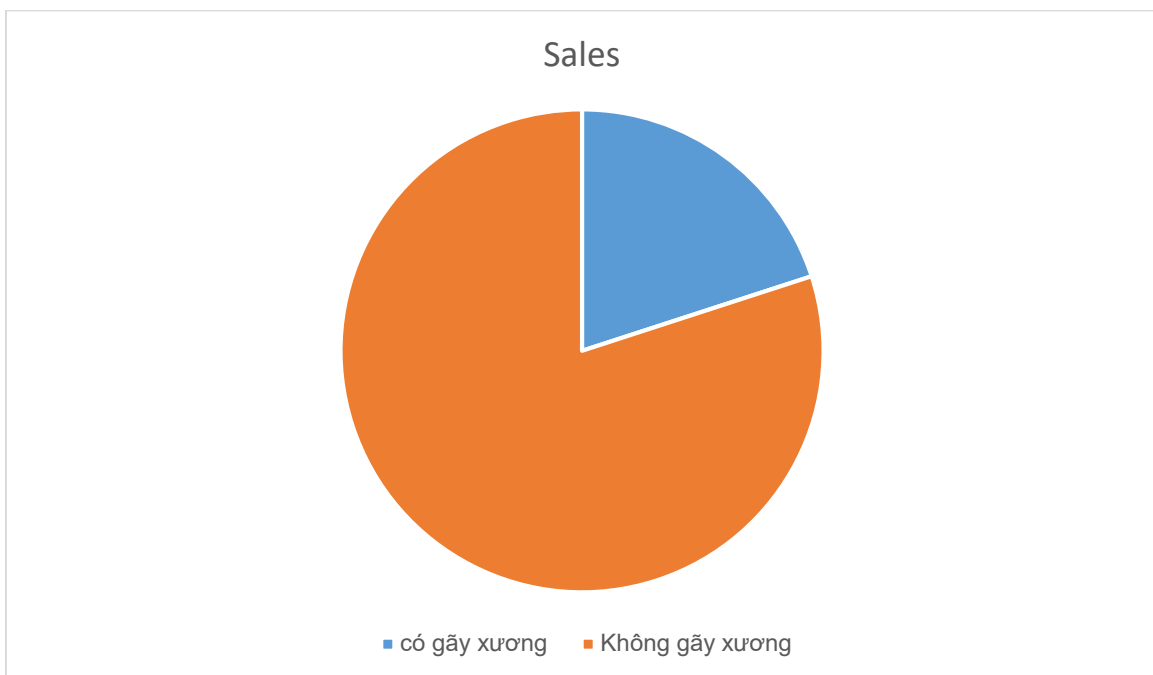
BMI	CSTL ( $\bar{X} \pm SD$ )	CXD ( $\bar{X} \pm SD$ )
<18		
18-23		
>23		
P		

**Nhận xét:**



**Biểu đồ 3.2: Mối tương quan giữa mật độ xương với thời gian mẫn kinh**  
**Nhận xét:**

**3.1.3. Kết quả điều trị loãng xương sau 1 năm điều trị bằng Digafil 5mg/100ml.**



**Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ gãy xương mới xuất hiện trong 1 năm sau điều trị bằng Digafil 5mg/100ml.**

**Nhận xét:**

**Bảng 3.10: Mật độ xương tại cột sống thắt lưng sau 1 năm điều trị bằng Digafil 5mg/100ml**

Thời gian	n	T-score ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Trước điều trị			
Sau điều trị 1 năm			

Nhận xét:

**Bảng 3.11: Mật độ xương tại cổ xương đùi sau 1 năm điều trị bằng Digafil 5mg/100ml**

Thời gian	n	T-score ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
Trước điều trị			
Sau điều trị 1 năm			

Nhận xét:

**Bảng 3.12: Đánh giá mức độ cải thiện mật độ xương trước và sau điều trị.**

Mức độ cải thiện mật độ xương	Tại cột sống thắt lưng		Tại cổ xương đùi	
	n	%	n	%
Cải thiện tốt				
Cải thiện chưa tốt				
Tổng				

Nhận xét:

**Bảng 3.13 : So sánh mật độ xương trước và sau điều trị ở các nhóm tuổi.**

Nhóm tuổi	Mật độ xương tại CSTL ( $\bar{X} \pm SD$ )		p	Mật độ xương tại cổ xương đùi ( $\bar{X} \pm SD$ )		p
	Trước	Sau		Trước	Sau	
<60						
60-70						
>70						

Nhận xét:

**Bảng 3.14: So sánh sự thay đổi mật độ xương trước và sau điều trị giữa các nhóm tuổi.**

Nhóm tuổi	Sự thay đổi mật độ xương % Tscore ( $\bar{X} \pm SD$ )	p
<60		
60-70		
>70		

**Nhận xét:**

**3.1.4 Tác dụng không mong muốn sau truyền tĩnh mạch Digafil 5mg/100ml**

**Bảng 3.15 : Các tác dụng không mong muốn trong 3 ngày đầu sau truyền lần 1 năm 2025**

Các tác dụng phụ không mong muốn	N1		N2		N3	
	n	%	n	%	n	%
Sốt						
Đau cơ						
Đau xương						
Đau đầu						
Triệu chứng giống cúm						
Phản ứng tại chỗ						
Rối loạn nhịp tim, cơn đau thất ngực						

**Nhận xét:**

**3.2 Dự kiến bàn luận**

**3.2.1 Bàn luận về một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu.**

**3.2.2 Bàn luận về mối liên quan giữa mật độ xương với một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu.**

**3.3.3. Bàn luận về kết quả của Digafil 5mg/100ml trong điều trị loãng xương sau 1 năm điều trị.**

**3.3.4 Bàn luận về tác dụng không mong muốn trong 3 ngày đầu sau truyền Digafil 5mg/100ml**

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng việt

1. BỘ Y TẾ (2014), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp (Ban hành kèm theo Quyết định số 361/QĐ-BYT Ngày 25 tháng 01 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế), chủ biên.
2. Hoàng Văn Dũng và Nguyễn Thị Thu Phương (2025): Hiệu quả điều trị loãng xương bằng zoledronic acid ở phụ nữ sau mãn kinh trong 3 năm tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng, Tạp Chí Nghiên cứu Y học, 192(7), 290-296.
3. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2009): Bệnh học cơ xương khớp nội khoa - Loãng xương nguyên phát, tr.272-
4. Nguyễn Văn Lâm (2012): Đánh giá đáp ứng của liệu pháp acid zoledronic (aclasta) truyền tĩnh mạch mỗi năm một lần trong điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, Đại học Y Hà Nội.
5. Cao Trường Sinh và Lê Thanh Huyền (2016):Đánh giá hiệu quả điều trị của acid zoledronic kết hợp với bổ sung canxi và vitamin D ở bệnh nhân loãng xương, tạp chí Y học Việt Nam, tr. 139-142.
6. Phan Thanh Tuấn (2023): Đánh giá kết quả điều trị Loãng xương nguyên phát bằng acid Zoledronic (Zoledro BFS) tại Bệnh viện Chấn thương chỉnh hình Nghệ An, Tạp chí y học Việt Nam, tr. 332-336.
7. Nguyễn Hữu Vinh và cộng sự (2024): Đánh giá hiệu quả ban đầu của Zoledronic acid truyền tĩnh mạch trong điều trị bệnh loãng xương tại khoa Nội A, Bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang, Vietnam Journal of Diabetes and Endocrinology.

### Tiếng anh

8. Black D.M et al (2007): Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis, N Engl J Med. 356(18), tr. 1809-22.
  9. Clarke B(2008): Normal bone anatomy and physiology, Clin J Am Soc Nephrol. 3 Suppl 3(Suppl 3), tr. S131-9.
  10. Ebina K et al (2025): Clinical effects of teriparatide, abaloparatide, and romosozumab in postmenopausal osteoporosis, J Bone Miner Metab. 43(1), tr. 3-9.
  11. Gehrke B et al (2023): Long-term consequences of osteoporosis therapy with bisphosphonates, Arch Endocrinol Metab. 68, tr. e220334.
  12. Glaser D.L and F. S. Kaplan (1997): Osteoporosis. Definition and clinical presentation, Spine (Phila Pa 1976). 22(24 Suppl), tr. 12s-16s.
  13. Hernlund E et al (2013): Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA), Arch Osteoporos. 8(1), tr. 136.
  14. Hoang D.K et al (2021): Burden of osteoporosis in Vietnam: An analysis of population risk, PLoS One. 16(6), tr. e0252592.
-

15. Lamy O, Everts-Graber J and Rodriguez E.G (2025): Denosumab for osteoporosis treatment: when, how, for whom, and for how long. A pragmatical approach, *Aging Clin Exp Res.* 37(1), tr. 70.
  16. Muñoz-Torres M, Alonso G and Raya M.P (2004): Calcitonin therapy in osteoporosis, *Treat Endocrinol.* 3(2), tr. 117-32.
  17. Nakamura T et al (2017): Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study), *Osteoporos Int.* 28(1), tr. 389-398.
  18. Räkel A, Boucher A and Ste-Marie L.G (2011): Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis, *Clin Interv Aging.* 6, tr. 89-99.
  19. Schini M et al (2023): Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications, *Endocr Rev.* 44(3), tr. 417-473.
  20. Singh S et al (2022): A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis, *Osteoporos Int.* 33(1), tr. 1-12.
-

**PHỤ LỤC 1****BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU****(ĐỀ TÀI: NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG NGUYÊN PHÁT  
BẰNG ACID ZOLEDRONIC (DIGAFIL 5MG/100ML) TẠI BỆNH VIỆN ĐA  
KHOA BẮC NINH SỐ 2 NĂM 2026****I. Phần hành chính**

1. Họ và tên bệnh nhân:
2. Tuổi:
3. Điện thoại:
4. Số hồ sơ bệnh án:

**II. Thông tin lâm sàng và cận lâm sàng****1. Tiền sử:**

- Thời gian mãn kinh:      năm
- Tiền sử gãy xương: có  không , lún xẹp đốt sống: có  không
- Các bệnh lý cơ xương khớp kèm theo:
  - + Thoái hoá khớp: có  không
  - + Đau thần kinh tọa: có  không

**2. Lâm sàng**

- Đau lưng: cấp tính  mạn tính
  - Biến dạng cột sống:
    - + Gù: có  không
    - + Vẹo cột sống: có  không
    - + Giảm chiều cao: có  không
  - Chỉ số BMI: cân nặng..... (kg), chiều cao..... (m), BMI:
  - Ghi nhận các tác dụng không mong muốn sau truyền trong 3 ngày đầu sau truyền ở lần truyền 1 năm 2025
-

Tác dụng không mong muốn	Thời gian sau truyền		
	N1	N2	N3
Sốt			
Đau cơ			
Triệu chứng giống cúm			
Đau khớp			
Đau đầu			
Rối loạn nhịp tim			
Đau ngực			
Phản ứng tại chỗ			

### 3. Cận lâm sàng

- X-quang cột sống thắt lưng:

+ Thoái hóa cột sống: Có  Không

+ Giảm chiều cao thân đốt sống: Có  Không

+ Xẹp đốt sống: Có  Không

- Ghi nhận chỉ số T-score và BMD (g/cm<sup>2</sup>) trước truyền và sau truyền Digafil 5mg/100ml năm 2025, 2026.

+ Tscore năm 2025:

+ T-score năm 2026:

+ BMD năm 2025:

+ BMD năm 2026:

- Sự thay đổi chỉ số T-score sau 1 năm:

% Tscore thay đổi sau 1 năm = (Tscore năm 2026 – Tscore 2025)/ Tscore 2025 x 100%