

โรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

อภิชาติ จิตต์เจริญ

- บทนำ
- การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน
- ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก
- การป้องกันโรคกระดูกพรุน
- แนวทางการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน
- ข้อบ่งชี้ในการให้ยารักษา
- ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน
- การติดตามผลการรักษาโรคกระดูกพรุน
- สรุป
- เอกสารอ้างอิง

โรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

อภิชาติ จิตต์เจริญ

บทนำ

โรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่เป็นภัยเงียบซึ่งคุกคามสุขภาพและคุณภาพชีวิตของประชากรภายในประเทศ และประชากรทั่วโลก โดยเฉพาะประชากรกลุ่มผู้สูงอายุ โดยส่วนใหญ่ผู้ที่เป็โรคกระดูกพรุนจะไม่มีอาการหรืออาการแสดงให้เห็น ทำให้ยากแก่การวินิจฉัยและการให้การดูแลรักษา จากรายงานการศึกษาพบว่า สตรีอายุระหว่าง 40 – 69 ปี ที่มารับการตรวจสุขภาพจากการบริบาลปฐมภูมิ (primary health care physician) มีเพียงร้อยละ 49 เท่านั้น ที่ได้รับคำปรึกษาแนะนำเพื่อป้องกันและดูแลรักษาในเรื่องโรคกระดูกพรุน และไม่ได้มีการปรึกษาหรือส่งต่อให้แพทย์เฉพาะทางให้การดูแลรักษาต่อไป⁽¹⁻³⁾ ถ้าพิจารณาจากสถานการณ์ในปัจจุบันจะพบว่าประชากรส่วนใหญ่จะมีอายุยืนยาวขึ้น ทำให้ประชากรกลุ่มผู้สูงอายุจะเพิ่มมากขึ้น จึงเป็นผลให้ประชากรที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้นตามลำดับ จึงเป็นเหตุผลที่สำคัญที่แพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ มีส่วนร่วมกันในการป้องกันและดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีโรคกระดูกพรุน เพื่อเป็นการส่งเสริมสุขภาพแก่ประชากรของประเทศ และลดค่าใช้จ่ายที่เสียไปในการดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยเกิดกระดูกหักและภาวะทุพพลภาพตามมา ในบทนี้จึงจะกล่าวถึงเกี่ยวกับแนวทางในการวินิจฉัยป้องกันและดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่มีโรคกระดูกพรุนให้แก่สูติ-นรีแพทย์ แพทย์เวชศาสตร์ครอบครัว แพทย์ในเวชปฏิบัติทั่วไป พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์

การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน (Diagnosis of osteoporosis)⁽³⁻⁶⁾

การวินิจฉัยคือ การประเมินมวลกระดูก (bone mass) และคุณภาพความแข็งแรงของกระดูก (quality) แต่ยังไม่มืเครื่องมือที่ใช้วัดคุณภาพ ความแข็งแรงในทางคลินิก ปัจจุบันประเมินด้วยการวัดความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density : BMD) อย่างเดียวในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน โดยยึดตามหลักเกณฑ์ของ องค์การอนามัยโลก (WHO Classification) จากข้อมูลพื้นฐานของสตรีหลังหมดประจำเดือนชาวผิวขาว ดังนั้นการเอาไปประยุกต์ใช้กับบุคคลที่มีเชื้อชาติ เพศ และภูมิภาคหรือประเทศทั่วโลก อาจไม่เหมาะสมในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนนัก เพราะความชุกของโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักมีความแตกต่างกัน แต่ในปัจจุบันยังหาข้อสรุปที่จะเปลี่ยนแปลงเกณฑ์ของ WHO ไม่ได้ จึงยังคงต้องใช้เกณฑ์ของ WHO อยู่ต่อไปโดยมีการจัดแบ่งได้ ดังนี้

กระดูกปกติ (Normal bone)

ค่าความหนาแน่นกระดูก (T score) อยู่ภายใน 1 SD เมื่อเปรียบเทียบกับความหนาแน่นกระดูกของคนหนุ่มสาว

กระดูกบาง (Osteopenia) (< - 1 SD)

ค่าความหนาแน่นกระดูก (T score) อยู่ระหว่าง - 1 SD และ - 2.5 SD เมื่อเปรียบเทียบกับความหนาแน่นกระดูกของคนหนุ่มสาว (-1 ถึง -2.5)

กระดูกพรุน (Osteoporosis)

ค่าความหนาแน่นกระดูก (T score) มีค่าเท่ากับ -2.5 SD หรือต่ำกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับความหนาแน่นกระดูกของคนหนุ่มสาว (< -2.5 SD)

ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกในโรคกระดูกพรุนนั้นมีมาก ส่วนใหญ่มักจะได้อธิบายตรงกันว่า การพิจารณาปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกสามารถทำนายค่าความหนาแน่นของกระดูกได้ถูกต้องเพียงร้อยละ 20 และทำนายภาวะโรคกระดูกพรุนได้ถูกต้องเพียงประมาณร้อยละ 60 อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ อาจจะช่วยในการพิจารณาว่าผู้ป่วยรายใดสมควรจะได้รับการตรวจคัดกรองด้วยการวัดความหนาแน่นของกระดูก อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกมีประโยชน์ในการคัดกรองผู้ที่สมควรได้รับการวัดความหนาแน่นของกระดูกเพื่อตรวจดูว่ามีโรคกระดูกพรุนหรือไม่ ได้มีการศึกษาในคนไทยและชาวเอเชียอื่นสำหรับวิธีคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงเพื่อวัดความหนาแน่นของกระดูก⁽⁷⁾ พบว่าอายุและน้ำหนักตัวเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ โดยอาศัยสูตรคำนวณคือ

$0.2 \times (\text{น้ำหนักตัว} - \text{อายุ})$ แล้วตัดจุดทศนิยมออก โดยอายุมีหน่วยเป็นปี และน้ำหนักตัวมีหน่วยเป็นกิโลกรัม ค่าที่ได้สามารถบอกความเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนได้ดังนี้

ค่าดัชนี	ความเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน
น้อยกว่า -4	สูง
อย่างน้อย -4 แต่น้อยกว่า -1	ปานกลาง
อย่างน้อย -1	ต่ำ

แนวทางในการคัดกรองโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

ขอแนะนำสำหรับการตรวจคัดกรองการตรวจความหนาแน่นของกระดูกมีดังนี้

1. ควรตรวจความหนาแน่นของกระดูกในสตรีวัยหมดประจำเดือนทุกราย ที่มีความเสี่ยงสูง คือ มีค่าดัชนีน้อยกว่า -4 เมื่ออายุ 65 ปี หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนอื่น ได้แก่

- ก. ประวัติกระดูกหักเมื่อเป็นผู้ใหญ่
- ข. ประวัติกระดูกสะโพกหักในครอบครัว
- ค. สูบบุหรี่
- ง. ดัชนีมวลกายต่ำ
- จ. ใช้จ่ายที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน

2. ไม่ควรวัดความหนาแน่นของกระดูกในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงต่ำ ค่าดัชนีมากกว่า -1 โดยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย

3. สตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงปานกลาง อาจพิจารณาวัดความหนาแน่นของกระดูก โดยคำนึงปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน ความพร้อมของอุปกรณ์และค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองและรักษา

ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนมีอยู่หลายปัจจัยด้วยกัน เช่น อายุ ประวัติครอบครัว เป็นโรคกระดูกพรุน การใช้จ่ายต่างๆ ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ เป็นต้น ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

การป้องกันโรคกระดูกพรุน (Prevention of osteoporosis)⁽³⁻⁶⁾

แผนการป้องกันที่มีประสิทธิภาพ (effective preventive strategies) ควรเริ่มตั้งแต่มีการพัฒนาและเจริญเติบโตของกระดูก (skeletal development) นั่นคือ ในทารกและเด็ก (infancy และ childhood) โดยต้องส่งเสริมให้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคกระดูกพรุน และผลตามมาที่จะเกิดขึ้นเมื่อเป็นโรคกระดูกพรุน และค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา แท้จริงแล้วต้องให้ทุกกลุ่มอายุมีความใส่ใจป้องกันโรคกระดูกพรุน จึงควรมีโปรแกรมการส่งเสริมการป้องกันกระดูกพรุน (goals of prevention programs) ให้ชัดเจนในวัยต่างๆ

วัยทารกและเด็ก ให้การส่งเสริมแนะนำผู้ปกครองดูแลให้รับประทานอาหารให้ครบ 5 หมู่ มีธาตุเหล็กและแคลเซียมสูง โดยมีตารางอาหารที่มีแร่ธาตุแคลเซียมสูง และความต้องการแคลเซียมต่อวัน ในวัยทารกและเด็กและวิตามินต่างๆ ให้ความรู้ความเข้าใจในคุณประโยชน์ของการออกกำลังกายแบบต้านน้ำหนัก (weight-bearing exercise) เพื่อส่งเสริมให้มีการพัฒนาและเจริญเติบโตของกระดูกจนกระทั่งมีเนื้อกระดูกเพิ่มมากขึ้นถึงจุดสูงสุด (peak bone mass) เมื่อเป็นผู้ใหญ่เต็มที่ ทำให้ชะลอการเกิดกระดูกพรุนช้าลงเมื่อเข้าสู่วัยทอง ในกรณีที่มีการเจริญเติบโตผิดปกติหรือมีประจำเดือนช้า ควรได้รับการดูแลเป็นพิเศษ

วัยเจริญพันธุ์ ควรส่งเสริมการออกกำลังกายต้านน้ำหนักอย่างต่อเนื่อง ให้เห็นถึงประโยชน์ที่จะได้รับในวัยสูงอายุ และรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมในปริมาณที่เพียงพอ โดยเฉพาะขณะตั้งครรภ์และให้นมบุตร ควรมีการเสริมแคลเซียมให้เพียงพอด้วย ให้มีความรู้ความเข้าใจถึงสาเหตุที่อาจทำให้เกิดการ

สูญเสียกระดูกเร็วกว่าปกติ ได้แก่ การใช้ยาต่างๆ เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นต้น และสาเหตุต่างๆ ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อกระดูกพรุน เช่น หมดประจำเดือนก่อนอายุ 45 ปี มีประวัติครอบครัวเป็นโรคกระดูกพรุน ดัชนีมวลกายต่ำ มีปัญหาเรื่อง malabsorption syndromes เป็นต้น ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน⁽⁸⁾

ปัจจัยที่ไม่ขึ้นกับ BMD	ปัจจัยที่ขึ้นกับ BMD
Age	Female sex
Previous fragility fracture	Premature menopause
Glucocorticoid therapy	Untreated hypogonadism
Maternal family history of hip fracture	Asian or white ethnic origin
Low body mass index	Immobilization
Increased falls risk	Alcohol abuse
Increased bone turnover	Gastrointestinal disease
Cigarette smoking	Chronic liver disease
	Chronic pulmonary disease

BMD = bone mineral density

วัยทอง เป็นวัยหัวเลี้ยวหัวต่อที่การทำงานของรังไข่เริ่มเสื่อมและหมดประจำเดือน จำเป็นต้องให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการดำรงชีวิตที่ถูกต้อง (lifestyle) ได้แก่ อาหาร การออกกำลังกาย การพักผ่อน หลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ ดื่มเหล้า มีการตรวจหรือประเมินความหนาแน่นของกระดูกในวัยหมดประจำเดือน หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ควรส่งเสริมให้ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนหรือมีกระดูกบางหรือไม่ เฉพาะในผู้สูงอายุ ต้องให้การแนะนำและป้องกันการหกล้ม เพื่อป้องกันกระดูกหัก เพราะจะมีเหตุส่งเสริมทำให้หกล้ม ได้แก่ การมองเห็น สายตาไม่ดี ต้องได้รับการแก้ไขและรักษา เช่น เป็นต้อกระจก ต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนเลนส์ ปรับเปลี่ยนสิ่งแวดล้อมภายในบ้านอยู่อาศัย ต้องไม่มีสิ่งกีดขวางหรือทำให้เกิดการลื่นหกล้มได้ นอกจากนี้ในรายที่มีการเคลื่อนไหวร่างกายน้อยมาก กล้ามเนื้อไม่แข็งแรงทรงตัวไม่ดี ได้ยาระงับประสาท หรือยานอนหลับ ฯลฯ สิ่งต่างๆ เหล่านี้จะเป็นปัจจัยหรือสาเหตุส่งเสริมทำให้หกล้มเกิดกระดูกหักได้ สิ่งต่างๆ เหล่านี้ควรได้มีการแก้ไข โดยเฉพาะผู้สูงอายุบางรายอาจต้องใช้เครื่องป้องกันสะโพกหัก (hip protectors) เพื่อช่วยป้องกันการหักของกระดูกสะโพกได้

สรุปการป้องกันโรคกระดูกพรุน

การป้องกันทั่วไปที่ไม่ใช่ยา (General principles of preventive osteoporosis หรือ Non-pharmacologic prevention)

ในทุกกลุ่มอายุ ก็คือเรื่องของอาหาร โดยเฉพาะให้ได้รับแคลเซียมเพียงพอแก่ความต้องการอย่างน้อย 800 – 1000 มิลลิกรัมต่อวัน ส่งเสริมการออกกำลังกายชนิดต้านน้ำหนัก (weight bearing exercise) และมีชีวิตความเป็นอยู่ (lifestyle) ที่ดีปลอดจากสิ่งเสพติดทั้งหลาย ได้แก่ บุหรี่ เหล้า พักผ่อนนอนหลับให้ได้ประมาณ 6–8 ชั่วโมง หลีกเลี่ยงการปีนขึ้นไปสูง แก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ที่มีอยู่ในตนเองและสถานที่อยู่อาศัย ไม่ให้มีความเสี่ยงต่อการหกล้ม เป็นต้น

การป้องกันโดยใช้ยา (Pharmacologic prevention)^(3,5,6)

ส่วนใหญ่แล้วไม่แนะนำให้ใช้ยาเพื่อป้องกัน นอกจากในกลุ่มสตรีที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ดังกล่าวแล้ว หรือมีความหนาแน่นของกระดูกต่ำกว่า -2 (T-score < -2) และหรือมี T-score < -1.5 พร้อมทั้งมีปัจจัยเสี่ยงสูง ตั้งแต่หนึ่งปัจจัยขึ้นไป ควรได้รับยา ได้แก่ ยากลุ่ม bisphosphonates (alendronate หรือ risedronate) raloxifene (selective estrogen receptor modulators) ฮอร์โมนรักษา (hormone therapy หรือ HT) ในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามใช้ และมีกลุ่มอาการหมดประจำเดือนร่วมด้วย

แนวทางการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน (Management of osteoporosis)⁽⁵⁻¹⁸⁾

เมื่อให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุน ก่อนเริ่มต้นรักษาต้องแยกให้ได้ว่าเป็นโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิหรือโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ เพราะสาเหตุของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิเกิดมาจากปัจจัยหลายอย่าง เช่น จากการใช้ยา และโรคต่างๆ เป็นต้น ซึ่งถ้าเป็นโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ จำเป็นต้องแก้ไขปัจจัยต่างๆ ที่เหนี่ยวนำให้เกิดร่วมด้วยกับการใช้ยา เพื่อให้การสูญเสียกระดูกน้อยลง เพิ่มความแข็งแรงของกระดูกพร้อมทั้งต้องมีการตรวจเลือด เพื่อแยกโรคกระดูกอย่างอื่นออกไปด้วย ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการตรวจเลือดที่พบในโรคกระดูกต่างๆ

โรคกระดูก	ระดับแคลเซียมในเลือด	ระดับฟอสฟอรัสในเลือด	Alkaline phosphatase
กระดูกพรุนปกติ	ปกติ	ปกติ	ปกติ
Osteomalacia	ต่ำ	ต่ำ	สูง
Hyperparathyroid	สูง	สูง	สูง
Renal failure	ต่ำ	สูง	สูง

นอกจากนี้ถ้าเจาะหาความเข้มข้นของเลือดแล้วพบว่ามีความผิดปกติ อาจต้องตรวจหาโรคเลือด เช่น multiple myeloma หรือตรวจหาระดับของ thyroid stimulating hormone ถ้ามีระดับต่ำอาจเกิดจากภาวะ hyperthyroidism ก็ได้

เป้าหมายของการรักษากระดูกพรุนคือ การลดการเกิดกระดูกหักให้ได้มากที่สุด ซึ่งความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักยังขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างเช่น อายุที่เพิ่มขึ้น กรรมพันธุ์เป็นสิ่งเหนี่ยวนำ ความแข็งแรงขนาดและความหนาแน่นกระดูก ประวัติกระดูกหัก และการหกล้ม ในการดูแลรักษากระดูกพรุนสามารถแบ่งเป็นการรักษาขั้นพื้นฐานและการใช้ยา

1. การรักษาขั้นพื้นฐาน (Non pharmacologic treatment) เป็นการรักษาที่ทุกคนต้องได้รับและเสริมร่วมการใช้ยา

1.1 อาหาร ต้องได้รับอาหารครบห้าหมู่ ได้แก่ แป้ง ข้าว โปรตีน ไขมัน ผัก ผลไม้ ในสัดส่วนที่เหมาะสม โดยเฉพาะอาหารไขมันต้องไม่ให้มากเกินไป ลดอาหารเค็ม ส่วนแร่ธาตุที่สำคัญคือ แคลเซียม ต้องได้รับมากเพียงพอ จากรายงานของหลายๆ การศึกษาพบว่า การได้รับแคลเซียมที่เพียงพอจะช่วยลดการสูญเสียของมวลกระดูกได้ (bone loss) และช่วยลดการเกิด bone turnover ได้ด้วย⁽¹⁹⁻²⁴⁾ ในคนไทยควรได้รับแคลเซียมอย่างน้อย 800 – 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ข้อมูลจากกรมโภชนาการ กระทรวงสาธารณสุข) ซึ่งอาหารไทยทั่วไปมีแคลเซียมเฉลี่ยประมาณ 350 มิลลิกรัม⁽¹⁷⁾ ดังนั้นถ้าไม่ได้รับนมหรือผลิตภัณฑ์นมแล้ว ควรได้แคลเซียมเสริมระหว่าง 600 – 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน การรับประทานแคลเซียมที่มีส่วนประกอบเป็นแคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) ต้องรับประทานพร้อมกับอาหารจะช่วยให้การดูดซึมแคลเซียมได้ดีที่สุด เพราะมีสภาพเป็นกรดจะทำให้แคลเซียมคาร์บอเนตละลายตัวได้ดี ในขณะที่แคลเซียมที่มีส่วนประกอบเป็นแคลเซียมซิเตรต (calcium citrate) สามารถรับประทานเวลาใดก็ได้ ไม่มีผลต่อการดูดซึมของแคลเซียม ในบางคนการรับประทานแคลเซียมอาจทำให้เกิดภาวะท้องผูกได้ หรืออาจมีอาการท้องอืดหรือกำเริบในภาวะอาหารมากขึ้นได้ ซึ่งเป็นผลข้างเคียงของการรับประทานแคลเซียม นอกจากนี้วิตามินที่สำคัญที่ควรได้รับให้เพียงพอ ได้แก่ วิตามินดี วิตามินบี 12 วิตามินเค เป็นต้น โดยทั่วไปวิตามินดีอาจไม่จำเป็นต้องให้เนื่องจากมีแสงแดดเพียงพอในประเทศของเรา แต่ในรายที่ไม่ได้รับแสงแดดเพียงพอหรือในผู้สูงอายุที่อยู่แต่ภายในบ้านไม่ได้รับแสงแดดเลย อาจต้องให้วิตามินดีเสริม โดยให้ในปริมาณ 400 – 600 ยูนิตต่อวัน มีรายงานพบว่า การได้รับวิตามินดีในผู้สูงอายุสามารถลดการหักของกระดูกแขน ขา ได้ร้อยละ 60^(25,26) และลดการหักของกระดูกสะโพกได้ร้อยละ 40⁽²⁷⁾

1.2 ต้องมีการออกกำลังกาย มีรายงานการศึกษาพบว่า การออกกำลังกายที่สม่ำเสมอตลอดการดำรงชีวิตจะมีผลต่อมวลกระดูกให้หนาแน่นขึ้นได้⁽²⁸⁻³¹⁾ โดยการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมออย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ จะมีผลต่อมวลกระดูกเป็นอย่างดี โดยเฉพาะการออกกำลังกายที่มีการต้านน้ำหนัก (weight bearing) มีการเคลื่อนไหวร่างกาย (physical activity) อยู่เสมอ

1.3 ชีวิตความเป็นอยู่ (lifestyle) ต้องหลีกเลี่ยงสิ่งเสพติดต่างๆ เช่น บุหรี่ เหล้า มีการพักผ่อน และนอนหลับให้ได้ประมาณ 6 – 8 ชั่วโมง หลีกเลี่ยงการปีนขึ้นไปสูงที่จะเป็นอันตรายทำให้พลาดตกลงมาได้ และหาสาเหตุต่างๆ ที่อาจทำให้เกิดการหกล้มดังกล่าวแล้ว

2. การรักษาด้วยยา (Pharmacologic treatment) ยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

2.1 กลุ่มที่เป็นฮอร์โมน (hormone) ได้แก่ เอสโตรเจน เทสโทสเตอโรน parathyroid hormone หรือ teriparatide (rhPTH - [1-34]) เป็น recombinant human parathyroid hormone fragment

ฮอร์โมนเอสโตรเจนใช้รักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุน สามารถลดอัตราการเกิดกระดูกหัก แต่ใช้เฉพาะในผู้หญิงเท่านั้น ผู้หญิงบางคนก็ไม่สามารถใช้ได้เพราะมีข้อห้ามใช้ และการใช้เอสโตรเจน จำเป็นต้องให้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน เมื่อหยุดใช้จะทำให้อัตราการสูญเสียกระดูกกลับเพิ่มขึ้นมาก ทำให้ต้องใช้ต่อเนื่อง นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม ส่วน teriparatide เป็นทางเลือกที่สอง (second line drug) ของการรักษากระดูกพรุนในปัจจุบัน

2.2 กลุ่มยาที่ไม่ใช่ฮอร์โมน (non-hormone drugs) ปัจจุบันเป็นแนวทางแรก (first line drug) ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ กลุ่ม bisphosphonates (alendronate หรือ risedronate) selective estrogen receptor modulators หรือ SERM (raloxifene) strontium ranelate calcitonin

ยาในกลุ่มฮอร์โมนและไม่ใช่ฮอร์โมน จัดว่าเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูก (antiresorption) ยกเว้น parathyroid hormone เท่านั้น ที่มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูกชนิดแรก

ข้อบ่งชี้ในการให้ยารักษา^(5,11-14,16,17)

1. T-score ต่ำกว่า -2.5 ของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเทียบกับในวัยหนุ่มสาว
2. ในกรณีที่มีกระดูกบางมาก (severe osteopenia T-score อยู่ระหว่าง -2 ถึง -2.5) หรือ T-score < -1.5 และมีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย
3. ในผู้หญิงทุกคนหลังหมดประจำเดือนที่เคยมีกระดูกสันหลังหัก(ไม่จำเป็นต้องตรวจหา BMD)
4. ในกรณีที่ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์และมี T-score < -1.5
- 5.สตรีที่เคยได้รับการดูแลป้องกันกระดูกพรุน (non-pharmacologic preventive measures) ไม่ได้ผล ยังมีการสูญเสียกระดูกต่อเนื่องหรือมีกระดูกหักเกิดขึ้นจากการกระทบกระแทกเพียงเล็กน้อย (low trauma)

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน

ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนได้ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 ยาที่เป็นแนวทางเลือกแรก (first line drug) ของการรักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน คือ กลุ่ม bisphosphonate และ raloxifene ส่วนแนวทางเลือกรองลงมา (second line drug) ก็คือ teriparatide และ salmon calcitonin

ฮอร์โมนเอสโตรเจน

จากการศึกษาต่างๆ ได้รายงานว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถป้องกันการสูญเสียของกระดูกได้ในสตรีวัยทอง และสตรีสูงอายุ ไม่ว่าจะใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในรูปแบบรับประทาน ปิดหรือทาที่ผิวหนัง หรือในรูปแบบอื่น ได้ผลที่เหมือนกันทุกรูปแบบ⁽³³⁻³⁶⁾ ขณะเดียวกันการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนอาจจะให้เฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจนอย่างเดียวในรายที่ตัดมดลูกออกไปแล้ว หรือการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับฮอร์โมนโปรเจสโตรเจนในรายที่ยังมีมดลูกอยู่ ก็สามารถป้องกันการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกได้เช่นเดียวกัน การป้องกันการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกของฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถป้องกันได้ทั้งกระดูกชนิด cancellous และกระดูกชนิด cortical กลไกในการลดการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกโดยการลดการเกิด bone turnover^(37,38) จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาดต่ำๆ (lower dose) ก็สามารถป้องกันการสูญเสียความหนาแน่นของมวลกระดูกได้เช่นเดียวกับขนาดมาตรฐานที่ใช้โดยทั่วไป⁽³⁹⁻⁴¹⁾

จากข้อมูลการศึกษาของการป้องกันการหักของกระดูก จากการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนพบว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจนช่วยลดการหักของกระดูกสะโพก และกระดูกส่วนต่างๆที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังได้ร้อยละ 50⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ จากรายงานการศึกษาของ Women's Health Initiative (WHI) พบว่า การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน conjugated equine estrogen 0.625 มิลลิกรัม ร่วมกับ medroxyprogesterone acetate 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ conjugated equine estrogen 0.625 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างเดียว สามารถลดความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูกส่วนอื่นๆที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังอย่างมีนัยสำคัญ ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุระหว่าง 50 – 79 ปี^(45,46) นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงผลของการป้องกันการสูญเสียความหนาแน่นของมวลกระดูกจะหมดไปเพื่อหยุดฮอร์โมนเอสโตรเจน และภายหลังหยุดฮอร์โมนเอสโตรเจนไปนานกว่า 1 ปี จะมีการสูญเสียความหนาแน่นของมวลกระดูกเหมือนกับการเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือนปกติทั่วไป^(44,47-49)

การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดประจำเดือนจะช่วยลดอาการของวัยหมดประจำเดือนได้ (menopausal symptoms) ดังนั้นในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ต้องการป้องกันโรคกระดูกพรุน และมีอาการของวัยหมดประจำเดือน จึงควรเลือกใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในการรักษาเพราะจะได้ผลดีทั้งสองอย่างเลย โดยทั่วไปการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในการรักษาจะใช้ในระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี เพราะจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งของเต้านมได้

Bisphosphonate

เป็นยาที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนได้ดี จัดอยู่ในยากลุ่ม antiresorptive agents โดยออกฤทธิ์ในการลด bone turnover ช่วยเพิ่มมวลกระดูกและความแข็งแรงของกระดูก⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾ ยาในกลุ่มนี้ที่มีใช้ในรูปแบบรับประทานคือ alendronate ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันหรือ 70 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง risedronate ขนาด 5 มิลลิกรัมหรือ 35 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ibandronate ขนาด 150

มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง ในรูปฉีดเข้าเส้นเลือดดำคือ zoledronic acid ฉีดปีละ 1 ครั้ง ซึ่งขณะนี้อยู่ในระหว่างการศึกษาทดลองการใช้ยาในระยะ phase 3 อยู่ จากการศึกษาการใช้ alendronate ในสตรีที่มีโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า alendronate สามารถเพิ่มมวลกระดูกที่บริเวณกระดูกสันหลังได้ร้อยละ 8 และที่บริเวณกระดูกสะโพกได้ร้อยละ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในระยะเวลา 3 ปี^(55,56) ในขณะที่การใช้ risedronate ในสตรีที่มีโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า risedronate สามารถเพิ่มมวลกระดูกที่บริเวณกระดูกสันหลังได้ร้อยละ 7 และที่บริเวณกระดูกสะโพกได้ร้อยละ 4 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก^(52,57)

จากรายงานการศึกษาประสิทธิภาพของ alendronate^(50,51) และ risedronate⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ สามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ของกระดูกสันหลังหัก (relative reduction of vertebral fracture risk) ประมาณร้อยละ 50 (44-65) และการหักของกระดูกสะโพก ข้อมือ ฯลฯ (nonvertebral fractures) ประมาณร้อยละ 20 (12-33) และ risedronate สามารถลดความเสี่ยงกระดูกหักได้ภายใน 1 ปี⁽⁵⁴⁾ เทียบกับ alendronate ต้องใช้เวลา 3 ปี^(50,51) ได้มีรายงานการใช้ alendronate 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 10 ปี พบว่ามีการเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังร้อยละ 13.7 และ ที่กระดูกคอสะโพก (femoral neck) ร้อยละ 5.4 และไม่พบอันตรายใดๆ หลังหยุดยา และพบว่ามีการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูกอย่างช้าๆ⁽⁵⁸⁾

สำหรับ risedronate ได้มีรายงานการศึกษาใช้รักษาในสตรีที่สูงอายุ โดยมีอายุมากกว่า 70 ปีขึ้นไป ในการป้องกันการหักของกระดูกสะโพก พบว่า risedronate สามารถลดการหักของกระดูกสะโพกได้ร้อยละ 20 – 40⁽⁵³⁾ ได้มีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา alendronate 70 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง กับยา risedronate 35 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ในสตรีวัยหมดประจำเดือน โดยให้อยู่นาน 12 เดือน เพื่อดูระดับความหนาแน่นของมวลกระดูก ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alendronate มีความหนาแน่นของมวลกระดูกที่กระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา risedronate⁽⁵⁹⁾

ตารางที่ 3 ยาที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน⁽³²⁾

ยา	ขนาด	ข้อบ่งชี้รับรองจาก FDA	ผลข้างเคียง
Bisphosphonates			
Risedronate (Actonel®)	5 มิลลิกรัมต่อวัน	} ป้องกันหรือรักษา กระดูกพรุน รักษากระดูกพรุนที่เกิดจาก ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์	อาหารปวดท้อง แน่นท้อง ท้องอืด
	35 มิลลิกรัมต่ออาทิตย์		
	5 มิลลิกรัมต่อวัน		
Alendronate (Fosamax®)	5 มิลลิกรัมต่อวัน	} ป้องกันกระดูกพรุน	หลอดอาหารอักเสบ แผลในหลอดอาหาร
	35 มิลลิกรัมต่ออาทิตย์		
	10 มิลลิกรัมต่อวัน	} รักษากระดูกพรุน	กระเพาะอาหารอักเสบ แผลในกระเพาะอาหาร
	70 มิลลิกรัมต่ออาทิตย์		
	5 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 10 มิลลิกรัมต่อวันสำหรับ สตรีหมดประจำเดือนที่ ไม่ใช่เอสโตรเจน	} รักษากระดูกพรุนที่เกิดจาก การใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์	แน่นหน้าอก กลืนลำบาก
	10 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 70 มิลลิกรัมต่ออาทิตย์		

ยา	ขนาด	ข้อบ่งชี้รับรองจาก FDA	ผลข้างเคียง
Selective estrogen receptor modulator (SERM) Raloxifene (Celvista®)	60 มิลลิกรัมต่อวัน	ป้องกันหรือรักษา กระดูกพรุนในสตรีหลัง หมดประจำเดือน	อาการร้อนวูบวาบ ตะคริวที่ขาและน่อง ช่องคลอดแห้ง เส้นเลือดดำอุดตัน
Estrogen - Conjugated equine estrogen - 17β-estradiol - Estradiol valerate - Transdermal estradiol	0.625 – 0.3 มิลลิกรัมต่อวัน } 1– 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน 1 – 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน	} ป้องกันกระดูกพรุน	คลื่นไส้ อาเจียน เลือดออกผิดปกติ ทางช่องคลอด คัดตึงเต้านม มะเร็งเต้านม เส้นเลือดดำอุดตัน
Recominant human parathyroid hormone Teriparatide	20 ไมโครกรัม ฉีดใต้ผิวหนังทุกวัน	รักษากระดูกพรุนในสตรีหลัง หมดประจำเดือน รักษาในผู้ชายกระดูกพรุนที่มี ความเสี่ยงมากต่อกระดูกหัก	มีน้ิรยะ ตะคริวที่ขา คลื่นไส้ แคลเซียมในเลือดสูง
Salmon calcitonin (Miacalcic®)	200 IU พ่นจมูกต่อวัน 100 IU ฉีดใต้ผิวหนังหรือ กลืนเนื้อวันเว้นวัน	ป้องกันหรือรักษา กระดูกพรุน	คลื่นไส้ ไอบหน้าและแขนแดง ระคายเคืองที่จมูก

สำหรับยาในกลุ่ม bisphosphonate ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ alendronate และ risedronate มีประสิทธิภาพคล้ายคลึงและใกล้เคียงกัน อาจมีรายละเอียดที่ต่างกันบ้างในทางคลินิกพบว่าอุบัติการณ์รบกวนต่อหลอดอาหารและกระเพาะอาหารจากการใช้ยา alendronate มากกว่าจากรายงานในการศึกษาต่างๆ (postmarketing-reports)⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงของยากลุ่มนี้ เช่น อาจมีอาการปวดท้อง แน่นท้อง เมื่ออาหาร ท้องเฟ้อ ท้องอืด ท้องผูก กระเพาะอาหารอักเสบ หลอดอาหารอักเสบได้ มีอาการแน่นหน้าอก เจ็บหน้าอกและปวดตามกล้ามเนื้อ กลืนลำบาก (dysphagia) อาการต่างๆ เหล่านี้

อาจพบได้ประมาณร้อยละ 10 ถ้าผู้ใช้เคยเป็นแผลในกระเพาะอยู่แล้วต้องระวังอาจมีโรคกำเริบขึ้นมาอีกก็ได้ จึงต้องมีการบริหารจัดการในการใช้ยาอย่างถูกต้องโดยเคร่งครัด เพื่อลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

ข้อปฏิบัติในการรับประทานยาในกลุ่ม bisphosphonate

ในการรับประทาน bisphosphonate โดยเฉพาะ alendronate ต้องรับประทานตอนเช้าก่อนที่จะดื่มหรือรับประทานอาหารชนิดใด เพราะยาจะดูดซึมได้ดีตอนกระเพาะอาหารว่างหลังจากได้นอนพักทั้งคืนแล้ว และต้องดื่มน้ำตาม 1 แก้ว (120 ซีซี) หลังจากนั้นครึ่งชั่วโมงให้รับประทานอาหารเช้า ซึ่งต้องมีจำนวนมากพอ (full breakfast) (ไม่ใช่กาแฟหรือโอวัลติน 1 ถ้วย หรือขนมปังเพียง 1 ชิ้น เพราะไม่เพียงพอ) ในระหว่าง 30 นาทีก่อนรับประทานอาหารเช้าห้ามกลับไปนอน ต้องอยู่ในท่ายืนหรือนั่งเพื่อไม่ให้ยาย้อนกลับขึ้นมาในหลอดอาหาร มิฉะนั้นจะเกิดหลอดอาหารอักเสบและอาการทางกระเพาะอาหาร ดังได้กล่าวแล้วในอาการข้างเคียง หลังรับประทานยาแล้วจะทำอะไรก็ได้ตามปกติ ไม่จำเป็นต้องรับประทานยาตรงตามเวลา เพียงแต่ว่าตื่นเวลาใดก็เริ่มรับประทานยาได้ ในประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่า ผู้ใช้ยาส่วนใหญ่ไม่ค่อยรับประทานอาหารเช้าหรือทานเพียงเล็กน้อย จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารได้บ่อย แต่ถ้าปฏิบัติตามได้อย่างเคร่งครัด การเกิดอาการข้างเคียงจะพบได้น้อยในผู้ชายพบอาการข้างเคียงน้อยกว่าผู้หญิง อาจเป็นเพราะการปฏิบัติตามกฎเกณฑ์และรับประทานอาหารเช้าอย่างสม่ำเสมอก็ได้ สำหรับ risedronate ซึ่งมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะต่อกระเพาะอาหารน้อยกว่า alendronate อย่างชัดเจน⁽⁶³⁾ ในการใช้ bisphosphonate ควรให้แคลเซียมทดแทนอย่างน้อยวันละ 500 มิลลิกรัม (elemental calcium) ร่วมด้วย แต่ต้องหลีกเลี่ยงให้ต่างเวลากับ bisphosphonate มิฉะนั้นจะรบกวนการดูดซึมของยากลุ่มนี้

ข้อห้ามหรือข้อควรระวัง

เนื่องจาก bisphosphonate ขับทางปัสสาวะ ควรหลีกเลี่ยงในผู้ที่เป็นโรคไต โดยเฉพาะในรายที่มีหน้าที่ไตเสื่อมอย่างรุนแรง (creatinine clearance ผิดปกติน้อยกว่า 35 มิลลิเมตรต่อนาที) เป็นโรคระบบทางเดินอาหารเรื้อรังและเฉียบพลัน ไม่สามารถยืนหรือนั่งได้นานอย่างน้อยกว่า 30 นาที ในรายที่มีระดับแคลเซียมต่ำต้องได้รับการแก้ไขหรือหาสาเหตุก่อนใช้ยา

ปฏิกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น

โดยทั่วไปไม่พบว่ามียาชนิดใดที่ทำปฏิกิริยาหรือมีผลกับกลุ่ม bisphosphonate เนื่องจากยากลุ่มนี้ไม่ย่อยสลาย จึงไม่เหนี่ยวนำหรือยับยั้ง hepatic microsomal drug-metabolising enzyme แต่การให้แคลเซียมพร้อมกันในเวลาเดียวกัน จะรบกวนการดูดซึมของ bisphosphonate ดังนั้นควรแยกให้แคลเซียมในเวลาต่างกัน

สำหรับการให้ฮอร์โมนรักษา (hormone therapy) ร่วมกับ bisphosphonate จะช่วยเสริมให้มีการเพิ่มมวลกระดูกมากขึ้นกว่าเมื่อใช้อย่างเดียวหนึ่งเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้การให้ฮอร์โมนรักษาร่วมด้วยจะช่วยเสริมคุณภาพชีวิตให้ดีขึ้น ลดกลุ่มอาการของวัยหมดประจำเดือน

Raloxifene

เป็นสารสังเคราะห์ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อยู่ในกลุ่ม benzothiophene ที่พัฒนามาจาก tamoxifen ซึ่งเป็น SERMs ในกลุ่ม triphenylethylene raloxifene จับแน่นกับเครื่องรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptors) ทั้ง alpha และ beta แต่ออกฤทธิ์แตกต่างกันในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่แตกต่างกัน โดยออกฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนเอสโตรเจนที่กระดูกและระบบหัวใจและหลอดเลือด ในขณะที่ไม่ออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อของเยื่อบุโพรงมดลูกและเต้านม ทำให้ raloxifene สามารถเพิ่มมวลกระดูก ลดความเสี่ยงกระดูกหักที่หลัง ในผู้ที่เคยและไม่เคยมีกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 30 – 50 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการลดความเสี่ยงของกระดูกหักที่ไม่ใช่สันหลัง (risk of nonvertebral fractures)^(64,65) ได้แก่ สะโพก ข้อมือ ฯลฯ และ raloxifene ยังมีผลลดระดับ total cholesterol และ low density lipoprotein (LDL) cholesterol ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่มีผลต่อระดับ triglyceride และ high density lipoprotein (HDL) cholesterol⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ นอกจากนี้ยังลดระดับ fibrinogen ร้อยละ 20⁽⁶⁸⁾ ลดระดับ apolipoprotein B ร้อยละ 9⁽⁶⁸⁾ ลดระดับ homocystein ร้อยละ 8⁽⁶⁹⁾ ลดระดับ tumor necrosis factor (TNF)- α levels ร้อยละ 13.5⁽⁷⁰⁾ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ raloxifene ไม่มีผลต่อ tissue plasminogen activator, plasminogen activator-1, C-reactive protein, prothrombin-antithrombin complexes ดังนั้น raloxifene จึงน่าจะมีผลดีในการลดอัตราเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงผลที่ปรากฏในการศึกษา MORE พบว่าการใช้ raloxifene ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวัน ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน เป็นเวลา 4 ปี ไม่เพิ่มโอกาสในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ในกลุ่มสตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด raloxifene กลับมีผลในทางลดความเสี่ยงลงเมื่อเปรียบเทียบกับสตรีในกลุ่มที่ใช้ยาหลอก (RR = 0.60; 95% CI; 0.38 – 0.95)⁽⁷¹⁾ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงผลของ raloxifene ต่ออัตราการตายและทุพพลภาพจากภาวะ coronary heart disease ต้องติดตามผลการศึกษาต่อไป

สำหรับ venous thrombosis จากการศึกษาเปรียบเทียบการให้ raloxifene ขนาด 60 และ 120 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 40 เดือน เปรียบเทียบกับยาหลอกในสตรีจำนวน 7,705 ราย พบ venous thromboembolic events ได้แก่ deep vein thrombosis และ pulmonary embolism เพิ่มขึ้น และมีโอกาสเกิดสูงในช่วง 4 เดือนแรกของการรักษา⁽⁷²⁾ ซึ่งผลข้างเคียงนี้เหมือนกับที่พบในสตรีที่ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน

ผลต่อเต้านม เนื่องจาก raloxifene ออกฤทธิ์ตรงข้ามกับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ตำแหน่งเนื้อเยื่อของเต้านม จึงมีอาการและภาวะที่ต้องพิจารณา ดังนี้

1. อาการเจ็บหรือคัดตึงเต้านม พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกแล้ว สตรีกลุ่มที่ใช้ raloxifene มีอาการเจ็บหรือคัดตึงเต้านมใกล้เคียงกัน แต่พบน้อยกว่าสตรีในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. มะเร็งเต้านม จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า raloxifene มีผลต่อต้านการเจริญของเซลล์มะเร็งเต้านมในมนุษย์⁽⁷³⁾ และยับยั้งการก่อมะเร็งเต้านมใน animal models⁽⁷⁴⁾ จากการศึกษา MORE เป็นระยะเวลา 4 ปี พบว่า raloxifene สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านม และมะเร็งเต้านมระยะลุกลามได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽⁷⁵⁾ ในจำนวนผู้ป่วยมะเร็ง 54 ราย ที่ได้รับการตรวจหาเครื่องรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptors) ปรากฏว่า raloxifene สามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมระยะลุกลามที่มีเครื่องรับฮอร์โมนเอสโตรเจนลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อมะเร็งเต้านมที่ตรวจไม่พบเครื่องรับฮอร์โมนเอสโตรเจน

ผลต่อมดลูก การศึกษาทางคลินิกพบว่า raloxifene ไม่เพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกทางช่องคลอดหรือเลือดออกกะปริดกะปรอย เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽⁷⁶⁾ เมื่อให้ raloxifene ขนาด 60 และ 150 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 2 ปี ก็ไม่พบผลในทางกระตุ้นเยื่อบุโพรงมดลูกของสตรีวัยหมดประจำเดือน ในขณะที่พบผลดังกล่าวในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือ tamoxifen^(77,78) ส่วนการศึกษาในคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ในกลุ่มสตรีที่ได้รับ raloxifene ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยา พบว่าปริมาณของมดลูก ความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกและเส้นเลือดที่มาเลี้ยงมดลูก จากการตรวจด้วย color Doppler ultrasound ก็ไม่เปลี่ยนแปลงด้วย⁽⁷⁹⁾

วิธีการใช้ ขนาดของ raloxifene ที่ใช้สำหรับป้องกันและรักษาภาวะกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน คือ 60 มิลลิกรัม ให้โดยการรับประทานวันละ 1 ครั้งก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ ควรให้ร่วมกับแคลเซียมเสริมในกรณีที่ได้รับจากอาหารไม่เพียงพอ

ข้อห้ามใช้ raloxifene มีข้อห้ามใช้ในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร ผู้ป่วยที่แพ้ raloxifene และผู้ป่วยที่มีประวัติ thromboembolism ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคตับหรือการทำงานของตับผิดปกติ

ข้อบ่งชี้ในการใช้ raloxifene ในสตรีหลังหมดประจำเดือน เพื่อป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน
ผลข้างเคียงที่อาจพบได้

- อาการร้อนวูบวาบ พบได้บ่อยในสตรีอายุน้อยที่หมดประจำเดือนไม่นาน
- อาการช่องคลอดแห้งแสบ พบได้ไม่แตกต่างจากสตรีในกลุ่มควบคุม (control group)
- ตะคริวที่ขาและน่อง พบได้ในบางราย
- เพิ่มโอกาสเกิด venous thromboembolism

จากข้อมูลในด้านผลดีกับผลเสียต่างๆ ของ raloxifene ดังได้กล่าวมาแล้ว จึงได้สรุปในด้านความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับเพื่อเป็นแนวทางอย่างง่ายในการพิจารณาเลือกใช้ raloxifene ดังแสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงถึงผลดีและผลเสียต่างๆ ของยา raloxifene ในการใช้ทางคลินิก

ประโยชน์ที่ได้รับหรือผลดี	ความเสี่ยงหรือผลเสีย
<ol style="list-style-type: none"> 1. เพิ่มมวลกระดูก 2. ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก 3. ลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและอาจป้องกันมะเร็งเต้านม 4. ลดระดับไขมัน โดยเฉพาะ LDL – cholesterol และ HDL 2 และไม่เพิ่มระดับ triglyceride 5. ไม่มีเลือดออกทางช่องคลอด 6. ไม่มีอาการเจ็บตึงเต้านม 7. ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก 8. รับประทานง่าย สะดวก วันละ 1 เม็ดเท่านั้น 	<ol style="list-style-type: none"> 1. โรคหลอดเลือดดำอุดตัน 2. ร้อนวูบวาบเพิ่มขึ้น 3. มีการปวดที่น่องขา (leg cramps)

การเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกภายหลังจากหยุดให้การรักษาด้วย raloxifene พบว่ามีมวลกระดูกลดลงอย่างชัดเจน⁽⁸⁰⁾ เช่นเดียวกับการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนหลังหยุดยาจะมีการลดลงเหมือนกัน

Calcitonin

Calcitonin เป็นฮอร์โมนชนิด polypeptide ที่สร้างจากต่อมไทรอยด์ ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง bone resorption โดยผ่านทาง calcitonin receptor บน osteoclast เดิมการให้ calcitonin ต้องใช้วิธีฉีดเท่านั้น แต่ในปัจจุบันมี salmon calcitonin ชนิด intranasal form ซึ่ง intranasal calcitonin นี้ ปลอดภัยและมีผลข้างเคียงน้อยมาก⁽⁸¹⁾ ได้มีการศึกษาพบว่า intranasal calcitonin สามารถป้องกัน trabecular bone loss ในผู้ซึ่งมีกระดูกพรุน⁽⁸²⁾ ในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2538 FDA ของสหรัฐอเมริกาได้ยอมรับ การใช้ intranasal salmon calcitonin ขนาด 200 IU ต่อวัน ในการรักษาผู้ป่วยที่มีกระดูกพรุนทั้งหมด ประจำเดือนที่ไม่สามารถใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ จากการศึกษาพบว่า calcitonin สามารถลดการหักของกระดูกสันหลังได้ในขนาด 200 IU ต่อวัน ส่วนการหักของกระดูกสะโพก ไม่มีหลักฐานเพียงพอว่าสามารถลดได้⁽⁸³⁾

ในการศึกษา Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) study⁽⁸³⁾ ซึ่งเป็นการศึกษา randomized, double-blind, placebo-controlled study ของ calcitonin พ่นทางจมูก ขนาด 200 IU ต่อวัน เป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่ามีผลลดอัตราความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ร้อยละ 33 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามในขนาด 100 IU ต่อวัน หรือ 400 IU ต่อวัน ไม่มีรายงานว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าไม่มีผลเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสะโพกไม่ว่าจะใช้ขนาดใดก็ตาม แต่พบว่า calcitonin สามารถลดอาการปวดกระดูกได้อย่างมากในรายที่มีกระดูกสันหลังหักแบบ compression⁽⁸⁴⁾

ผลข้างเคียง

- มีอาการคลื่นไส้
- มีอาการแดงตามหน้าและแขน
- มีอาการระคายเคืองที่จมูกในกรณีที่ใช้พ่นจมูก
- มีการบวมแดงเฉพาะที่ในกรณีที่ใช้ฉีด

Calcitonin เป็นยาที่มีฤทธิ์ไม่แรงถ้าเทียบกับกลุ่ม SERMs bisphosphonates หรือฮอร์โมนรักษา จึงเหมาะสำหรับที่จะใช้ในบุคคลที่ไม่สามารถจะใช้ยาในกลุ่มอื่นได้ ขณะเดียวกันราคายาก็ค่อนข้างสูง

Recombinant human parathyroid hormone (rhPTH)

Teriparatide เป็นยาทางเลือกแนวทางการที่สอง (second line drug) ในการรักษากระดูกพรุนที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองเป็นสารกลุ่มฮอร์โมนที่ต่างจากฮอร์โมนเอสโตรเจน และ เทสโทสเตอโรนที่มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูกชนิดแรก จากการศึกษาพบว่า teriparatide สามารถเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่บริเวณกระดูกสันหลัง และส่วนอื่นๆ ได้เป็นอย่างดี⁽⁸⁵⁾ และจากการตัดเอาชิ้นเนื้อของกระดูกมาดูพบว่า มีการกระตุ้นการสร้างเนื้อกระดูกขึ้นมาใหม่จากการให้ teriparatide ซึ่งสามารถตรวจพบการสร้างเนื้อกระดูกขึ้นมาใหม่ที่บริเวณ trabecular, endocortical และ periosteal โดยพบว่ามีการกระตุ้นเซลล์ osteoblast ให้ทำงานมากขึ้น⁽⁸⁶⁾ มีการศึกษาการใช้ teriparatide ร่วมกับการให้ฮอร์โมนในการรักษา (hormone therapy) เปรียบเทียบกับการให้ฮอร์โมนในการรักษาอย่างเดียพบว่า กลุ่มที่ได้รับ teriparatide ร่วมกับฮอร์โมนในการรักษามีการลดลงของการเสียรูปทรงของกระดูกสันหลัง (vertebral deformity) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนในการรักษาอย่างเดียว⁽⁸⁷⁾ จากการศึกษาแบบ multicenter study พบว่า teriparatide สามารถลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักใหม่ของกระดูกสันหลัง (risk of new vertebral fractures) ในสตรีหลังหมดประจำเดือนได้ร้อยละ 65 ในกระดูกสะโพกประมาณร้อยละ 65 และร้อยละ 35 ในกระดูกบริเวณข้อมือ (new nonvertebral fractures)⁽⁸⁸⁾ การให้ teriparatide

จะต้องฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ส่วนการให้ในแบบอื่นๆ ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาทดลองอยู่

ข้อบ่งชี้ในการใช้ คือ กระดูกพรุนในสตรีหลังหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก และกระดูกพรุนในผู้ชายที่ไม่ทราบสาเหตุหรือเป็น hypogonadism osteoporosis ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ผู้ที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถทนต่อการใช้ยารักษากระดูกพรุนในแนวทางแรก (first line drug) เช่น กลุ่ม bisphosphonates ที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร

อาการข้างเคียง ที่พบบ่อยคือ มึนงงศีรษะ (dizziness) และเป็นตะคริวที่ขา (leg cramp) นอกจากนี้ยังมีอาการข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้ เช่น คลื่นไส้ orthostatic hypotension ซึ่งไม่รุนแรง (mild และ transient) มีแคลเซียมในเลือดสูง (transient และ asymptomatic hypercalcemia)

ข้อห้ามใช้ ในผู้ป่วยที่เป็น Paget's disease ผู้ที่มี epiphyses ยังไม่ปิด ผู้มีประวัติได้รับการฉายแสงที่เกี่ยวกับกระดูก หรือผู้ที่มี alkaline phosphatase สูงกว่าปกติ

ระยะเวลาที่ใช้รักษา ปัจจุบันยังมีการศึกษาไม่มากเพียงพอ จึงแนะนำให้ใช้ได้ไม่เกิน 2 ปี สำหรับกรณีที่ใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่นของการรักษาโรคกระดูกพรุน (antiresorptive drug) ยังไม่มีการศึกษายืนยันแน่นอนถึงความปลอดภัย เพราะฉะนั้นก่อนใช้ควรวัดระดับ parathyroid hormone 25 – hydroxyvitamin D creatinine และ phosphorus ต้องติดตามขณะรักษาในเรื่อง hypercalcemia และ hypercalciuria ด้วย

Strontium ranelate

Strontium ranelate เป็นยาตัวใหม่ในการใช้รักษาโรคกระดูกพรุน โดยจะลดการสลายมวลกระดูก (bone resorption) ซึ่งมีผลต่อการลดจำนวนและการทำงานของเซลล์ osteoclast ขณะเดียวกันก็สามารถกระตุ้นการสร้างมวลกระดูก (bone formation) โดยการเพิ่มจำนวนเซลล์ osteoblast ให้มากขึ้น เป็นผลให้มีการเพิ่มการสร้าง bone matrix ตามมา^(89,90) strontium ranelate จะให้ในรูปรับประทานขนาด 2 กรัมต่อวัน จากการศึกษาการให้ strontium ranelate ขนาด 2 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 ปีติดต่อกัน เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา strontium ranelate มีอัตราการหักของกระดูกสันหลังลดลงร้อยละ 41⁽⁹⁰⁾ ขณะที่อัตราการหักของกระดูกสะโพกในกลุ่มที่ได้รับยา strontium ranelate ลดลงร้อยละ 36⁽⁸⁹⁾ และอัตราการหักของกระดูกส่วนอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fractures) ลดลงร้อยละ 16⁽⁹¹⁾ จะเห็นได้ว่ายา strontium ranelate สามารถป้องกันและรักษากระดูกพรุนได้ทั้งที่กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูกส่วนอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังได้ทั้งสามตำแหน่ง⁽⁸⁹⁾

จากข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลเชิงประจักษ์ (evidence base) ที่ได้รับทำให้สามารถสรุปผลของยาต่างๆ ที่ช่วยในการลดการหักของกระดูกสันหลัง กระดูกส่วนอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพกได้ดังในตารางที่ 5 ซึ่งจะพบว่ามีเพียงยา alendronate risedronate ฮอร์โมนเอสโตรเจน และ strontium ranelate เท่านั้นที่สามารถลดการหักของกระดูกได้ทั้งสามตำแหน่งที่กล่าวมาแล้ว ดังนั้นในการ

เลือกยาในการรักษาสตรีที่มีโรคกระดูกพรุนเป็นแนวทางแรก (first line drug) จึงควรเป็นยาในกลุ่ม bisphosphonate หรือ strontium ranelate ขณะที่สตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีอาการของวัยหมดประจำเดือนและต้องการป้องกันโรคกระดูกพรุน ควรได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนในการรักษาสตรีในกลุ่มนี้ สตรีวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มีอาการของวัยหมดประจำเดือน แต่มีกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลัง ก็ควรเลือกยา raloxifene เป็นยารักษาในสตรีกลุ่มนี้ ในขณะที่สตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีโรคกระดูกพรุนและมีอาการของการเจ็บปวดในกระดูก (bone pain) ก็ควรจะใช้ยา calcitonin ในการรักษาเนื่องจากจะช่วยลดอาการเจ็บปวดในกระดูกได้ดี ส่วนยา teriparatide เป็นยาที่ต้องฉีดเข้าใต้ผิวหนังด้วยตัวของผู้ป่วยเองทุกวันและราคายาค่อนข้างแพงจึงเป็นข้อจำกัดในการใช้ โดยจะใช้ในรายที่มีโรคกระดูกพรุนที่รุนแรงมาก ซึ่งไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วยตัวยาอื่น หรือล้มเหลวต่อการรักษาด้วยตัวยาอื่นๆ แล้วเท่านั้น

ตารางที่ 5 แสดงถึงผลของยาต่างๆ ที่ช่วยลดการหักของกระดูกในตำแหน่งต่างๆ

ชื่อยา	Vertebral fracture	Non-Vertebral fracture	Hip fracture
Alendronate	+	+	+
Risedronate	+	+	+
Etidronate	+	ND	ND
Estrogen	+	+	+
Raloxifene	+	ND	ND
Calcitonin	+	ND	ND
Strontium ranelate	+	+	+
Teriparatide	+	+	ND

ND = No data

การใช้ยา antiresorptive กลุ่มต่างๆ ร่วมกันหลายชนิด เช่น กลุ่ม bisphosphonate ร่วมกับฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือ raloxifene ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับ calcitonin ซึ่งมีผลเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก และลดความเสี่ยงของกระดูกหักได้

การติดตามผลการรักษากระดูกพรุน

โดยทั่วไปจะใช้การวัดความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) ด้วยเครื่อง DEXA ที่กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง ภายหลังการรักษาแล้ว 2 ปี หรือมากกว่าเพราะต้องใช้เวลาหลายปีใน

การเพิ่มมวลกระดูกจากการใช้ยาในการรักษาโรคกระดูกพรุน และค่าความหนาแน่นของกระดูก ต้องมีความแตกต่างเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 4 ที่กระดูกสันหลังและเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 6 ที่กระดูกสะโพก จึงจะมีความสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าความหนาแน่นของกระดูกไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลงเล็กน้อยก็ไม่ได้แสดงว่าการรักษาล้มเหลวหรือต้องเปลี่ยนยาที่รักษาอยู่⁽⁹²⁾ นอกจากนี้ยังมีการตรวจเลือดและปัสสาวะหา bone marker เพื่อตรวจหา bone turnover ของกระดูก หลังจากการให้การรักษาด้วยยาไปแล้ว โดยทั่วไปจะตรวจหา bone marker เมื่อก่อนการรักษาจะเริ่มขึ้นและหลังให้การรักษาไปแล้ว 3 – 6 เดือน เพื่อดูว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นหรือไม่ ซึ่งจะได้ผลเร็วกว่าการตรวจหาความหนาแน่นของกระดูก

สรุป

โรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือนนั้น เป็นปัญหาสาธารณสุขที่เป็นภัยเงียบคอยคุกคามสุขภาพและคุณภาพชีวิตของสตรีวัยหมดประจำเดือน การดูแลรักษาโรคนี้วัตถุประสงค์เพื่อลดอัตราการตายและทุพพลภาพ ซึ่งเกิดจากภาวะกระดูกหักทั้งนี้ต้องประกอบด้วยการเพิ่มมวลกระดูกเพื่อเพิ่มความแข็งแรง และลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ทำให้กระดูกหัก ยาที่มีใช้ในการเพิ่มมวลกระดูกนั้นมีอยู่ด้วยกันหลายกลุ่ม การเลือกยาที่เหมาะสมแก่สตรีแต่ละคนเพื่อให้เกิดประโยชน์และความคุ้มค่าสูงสุดนั้น จำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยในหลายด้าน ได้แก่

1. อายุ และสุขภาพโดยทั่วไป
2. อาการของวัยหมดประจำเดือน ซึ่งเกิดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน
3. คุณสมบัติ ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิด
4. ความรุนแรงของโรคกระดูกพรุน

เอกสารอ้างอิง

1. Gallagher TC, Gelling O, Comite F. Missed opportunities for prevention of osteoporotic fracture. Arch Intern Med 2002 ; 162 : 450 – 6.
2. National Osteoporosis Foundation. Physicians' knowledge and experiences with osteoporosis. Washington, DC : National Osteoporosis Foundation 1991.
3. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC : National Osteoporosis Foundation 1999.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001 ; 285 : 785 - 95.
5. Pocket Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, D. C. : National Osteoporosis Foundation, 2003. Available at : http://www.nof.org/physguide/inside_cover.htm.
6. Cueng AM, Feig DS, Kapral M, Diaz-Granados N, Dodin S, the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women : recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2004 ; 170 : 1665 – 7.
7. Koh LK, Sedrine BUB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, et al. Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. Osteoporos Int 2001; 12: 699-705.
8. Compston J. How to manage osteoporosis after the menopause. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005 ; 19 : 1007 – 19.
9. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D, on behalf of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. Osteoporos Int 1997 ; 7 : 390 – 406.
10. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001 ; 285 : 785 – 95.
11. Hodgson SF, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. 2001 Edition, with selected update for 2003. Endocrin Pract 2003 ; 9 : 545 – 64.
12. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, Laet C De, et al, on behalf of the International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. A new

- approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002 ; 13 : 527 – 36.
13. Olszynski WP, Davidson KS, Adachi JD, Brown JP, Cummings SR, Hanley DA, et al. Osteoporosis in men : Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. *Clin Therap* 2004 ; 26 : 15 – 27.
 14. Consensus Development Conference : Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993 ; 94 : 646 – 50.
 15. McClung MR, Wasnick RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss : Six-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 4879 – 85.
 16. Pressman A, Forsyth B, Ettinger B, Tosteson ANA. Initiation of osteoporosis treatment after bone mineral density testing. *Osteoporos Int* 2001 ; 12 : 337 – 42.
 17. Komindr S, Piasue N, Pattamakons V, et al. Calcium status and factors relating to bone mineral content in normal Thai living in Bangkok. *สารศิริราช (abstract)* 19 – 22 เมษายน 2531.
 18. Position statement. Management of postmenopausal osteoporosis : position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2002 ; 9 : 84 – 101.
 19. Welten DC, Kemper HCG, Post GB, VanStaveren WA. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 1995 ; 125 : 2802 – 13.
 20. Heaney RP. Calcium, parathyroid function, bone and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1697 – 8.
 21. Heaney RP. Vitamin D, nutritional deficiency, and the medical paradigm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5107 – 8.
 22. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000 ; 19 (Suppl) : 83 – 99.
 23. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. Review article. *Nutrition* 1997; 13 : 664 – 86.
 24. Baeksgaard L, Andersen KP, Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1998 ; 8 : 255 – 60.
 25. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, Rapin Ch, Michel JP, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994 ; 4 : 245 – 52.

26. Dawson – Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 670 – 6.
27. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Amaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1637 – 42.
28. Jaglal SB, Kreiger N, Darlington GA. Past and recent physical activity and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 1993 ; 138 : 107 – 18.
29. Jaglal SB, Kreiger N, Darlington GA. Lifetime occupational physical activity and risk of hip fracture in women. *Ann Epidemiol* 1995 ; 5 : 321 – 4.
30. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 81 – 8.
31. Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ. Physical activity, falls, and fractures among older adults : a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc* 2000 ; 48 : 883 – 93.
32. Developed by the National Osteoporosis Foundation in collaboration with American Academy of Orthopaedics Surgeons, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, American College of Obstetric Geriatrics Society, American Medical College of Obstetric and Gynecologist Radiology and Rheumatology, American Geriatrics Society, American medical Association, international Society for Physical Medicine and Rehabilitation and the Endocrine Society. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Available <http://www.nof.org/plysguide/table/of contents.htm>.
34. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Int Med* 1985 ; 102 : 319 – 24.
35. Quigley MET, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 1516 – 23.
36. Stevenson JC, Cust MP, Ganger KF, Hellard TC, Lee B, Whitehead MI. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990 ; 336 : 265 – 9.
37. Studd JWW, Savvas M, Watson N, Garnett T, Fogelman I, Cooper D. The relationship between plasma estradiol and the increase in bone density in women following treatment with subcutaneous hormone implants. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 163 : 1474 – 9.

38. Steiniche T, Hasling C, Charles P, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. A randomised study of the effects of estrogen/gestagen or high dose oral calcium on trabecular bone remodelling in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1989 ; 10 : 313 – 20.
39. Vedi S, Skingle SJ, Compston JE. The effects of long-term hormone replacement therapy on bone remodelling in postmenopausal women. *Bone* 1996 ; 19 : 535 -9.
40. Lee B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol - 17β and dydrogesterone. *Osteoporos Int* 2001 ; 12 : 251 – 8.
41. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002 ; 287 : 2668 – 76.
42. Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density : a randomised clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004 ; 104 : 443 – 51.
43. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogens. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 1195 – 8.
44. Paganini – Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Int Med* 1981 ; 95 : 28 – 31.
45. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture : population base case-control study. *Br Med J* 1998 ; 316 : 1858 – 63.
46. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002 ; 288 : 321 – 33.
47. The Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004 ; 291 : 1701 – 12.
48. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Int Med* 1995 ; 122 : 9 – 16.
49. Tremollieres F, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001 ; 12 : 385 – 16.

50. Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover. *Bone* 2003 ; 33 : 159 – 66.
51. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998 ; 280 : 2077 – 82.
52. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996 ; 348 : 1535 – 41.
53. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999 ; 282 : 1344 – 52.
54. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 333 – 40.
55. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 83 – 91.
56. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1437 – 43.
57. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002 ; 23 : 508 – 16.
58. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002 ; 23 : 517 – 23.
59. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004 ; 35 : 1189 – 98.

60. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis : A randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 141 – 51.
61. Zizic TM. Pharmacologic prevention of osteoporotic fracture *Am Fam Phys* 2004 ; 70 : 1293 – 300.
62. Ettinger B, Pressman A, Schein J, Chan J, Silver P, Connolly W. Alendronate use among 812 women : prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instructions, and discontinuation. *J Managed Care Pharm* 1998 ; 4 : 488 – 92.
63. Kelly R, Taggart H. Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice. *BMJ* 1997 ; 315 : 1235.
64. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterol* 2000 ; 119 : 631 – 8.
65. Jordan V, Murphy C. Endocrine pharmacology of antiestrogens as antitumor agents. *Endocrin Rev* 1990 ; 11 : 578 – 610.
66. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999 ; 282 : 637 – 45.
67. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Osteoporos Int* 1999 ; 10 : 330 – 6.
68. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis : four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 3609 – 17.
69. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. The effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998 ; 279 : 1445 – 51.
70. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, et al. The effect of hormone replacement therapy and raloxifene on C – reactive protein and homocysteine in

- healthy postmenopausal women : a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 214 – 8.
71. Cox DA, Sashegyi A, Paul S, et al. Effect of raloxifene and hormone replacement therapy on markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *Circulation* 1999 ; 100 (Suppl) : 826.
 72. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002 ; 287 : 847 – 57.
 73. Ettinger B, Black DM, Mitalak BH, Knickerfocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999 ; 282 : 637 – 45.
 74. Short LL, Dodge JA, Glasebrook AL, et al. Comparison of a series of estrogens and SERMS regarding proliferation of a human breast cancer cell line. Programs and abstracts of the 81st Annual Meeting of the Endocrine Society ; 1999 Jun 12 – 15 ; San Deiego, CA : 186.
 75. Anzano MA, Peer CW, Smith JM, Mullen LT, Shrader MW, Logsdon DL, et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat : combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 123 – 5.
 76. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene : 4 year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treatment* 2001 ; 65 : 125 – 34.
 77. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on the risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999 ; 281 : 2189 – 97.
 78. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95 : 95 – 103.
 79. Fugere P, Scheele WH, Shah A, Strack TR, Glant MD, Jolly E. et al. Uterine effects of raloxifene in comparison with continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 568 – 74.
 80. Chittachoen A, Theppisai U, Manonai J. transvaginal color Doppler sonographic evaluation of the uterus in postmenopausal women on daily raloxifene therapy. *Climacteric* 2002 ; 5 : 156 – 9.

81. Neele S JM, Evertz R, Valk-de Roo GD, Roos JC, Netelenbos. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2000 ; 30 : 599 – 603.
82. Foti R, Martorana U, Brogginini M. Long-term tolerability of nasal spray formulation of salmon calcitonin. *Curr Ther Res* 1995 ; 56 : 429 – 35.
83. Cranney A, Moher D, Shea B, Wells G, Adachi R, Tugweel P. Meta-analysis of calcitonin in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMO). *Am Coll Rheum* 1995 ; 38 (Suppl) : 360.
84. Chestnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Ginmona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis : the prevent recurrence of osteoporotic fracture study. PROOF Study group. *Am J Med* 2000 ; 109 : 267 – 76.
85. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989 ; 11 : 205 – 9.
86. Cosman R, Lindsay R. Therapeutic Potential of parathyroid hormone. *Curr Osteoporos Rep* 2004 ; 2 : 5 – 11.
87. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis : a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 1846 – 53.
88. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy : effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after PTH withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 925 – 31.
89. Neer RM, Amaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1434 – 41.
90. Rizzoli R. A new treatment for post-menopausal osteoporosis : strontium ranelate. *J Endo Crinol Invest* 2005 ; 28 (Suppl) : 50 – 7.
91. Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, Leonori L. Strontium ranelate : a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. *Curr Osteoporos Rep* 2005 ; 3 : 30– 4.
92. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compton J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with

osteoporosis : Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPRO) study. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 : 2816 – 22.

93. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry : misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA 2000 ; 283 : 1318 – 21.