

## การรักษาโรคกระดูกพรุนทันยุค

ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล<sup>1</sup>, ชูวงศ์ พงษ์ไชยกุล<sup>2</sup>, ธงชัย ประภูณวัฒน์<sup>1</sup>

<sup>1</sup>หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

<sup>2</sup>งานบริการพยาบาล โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

## Updated Treatment for Osteoporosis

Chatlert Pongchaiyakul<sup>1</sup>, Choowong Pongchaiyakul<sup>2</sup>, Thongchai Pratipanawatr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 THAILAND

<sup>2</sup>Division of Nursing, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 THAILAND

ในปัจจุบันอุบัติการณ์ของโรคกระดูกพรุนกำลังมีแนวโน้มสูงขึ้น ทั้งนี้เป็นผลมาจากจำนวนผู้สูงอายุมีเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการค้นพบยาและวิธีการรักษาใหม่ๆมากมายที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค ซึ่งนอกจากจะช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก ลดภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตแล้วยังช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ลดภาระต่อครอบครัวและสังคมรวมทั้งยังส่งผลให้ช่วยลดการสูญเสียทางเศรษฐกิจด้วย บทความนี้ได้นำรวบรวมยาชนิดต่างๆ ที่ได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในการรักษาและป้องกันผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนรวมทั้งการรักษาใหม่ๆ ที่เริ่มนำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน

### จะให้การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนเมื่อไร

การเริ่มให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนจะพิจารณาจากความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density: BMD) เป็นหลัก โดยจะทำการเปรียบเทียบกับเกณฑ์มาตรฐานของวัยหนุ่มสาวที่มีเชื้อชาติและเพศเดียวกัน (T-score) ตำแหน่งที่นิยมวัดความหนาแน่นของกระดูกได้แก่บริเวณกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังระดับเอว เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่เกิดกระดูกหักได้บ่อยและยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตอีกด้วย<sup>1,2</sup> โดยทั่วไปจะเริ่มให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยมีค่า T-score ต่ำกว่าหรือเท่ากับ -2.5 SD อย่างไรก็ตามการตัดสินใจให้การรักษาได้ค้ำึงเฉพาะค่า T-score อย่างเดียวเท่านั้น ควรคำนึงถึงปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย อาทิเช่น อายุของผู้ป่วย ประวัติการเกิดกระดูกหักในอดีต โรคประจำตัวของผู้ป่วย ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุน

(ตารางที่ 1) รวมทั้งควรพิจารณาถึงเศรษฐกิจและประโยชน์เมื่อให้การรักษาผู้ป่วยร่วมด้วย ทั้งนี้เนื่องจากในการรักษาโรคกระดูกพรุนจำเป็นต้องให้การรักษาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ยาบางตัวที่ใช้ในการรักษามีราคาแพง ดังนั้นการรักษานี้ผู้ป่วยแต่ละรายจึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบและควรมีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน

สำหรับแนวทางในการรักษาโรคกระดูกพรุนจะประกอบด้วย การบริโภคแคลเซียมให้เพียงพอ การออกกำลังกายที่เหมาะสม การให้ยาเพื่อลดการสลายกระดูกหรือเพิ่มมวลกระดูก การป้องกันการเกิดกระดูกหัก การบรรเทาอาการปวด การแก้ไขภาวะทุพพลภาพรวมทั้งการทํากายภาพบำบัดเมื่อผู้ป่วยเกิดกระดูกหักเพื่อให้ผู้ป่วยพึ่งพาตนเองได้และมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

### เมื่อให้การรักษาแล้วจะประเมินผลการรักษาอย่างไร

ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงที่แตกต่างกัน บางรายอาจมีอาการรุนแรงอันเกิดจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากโรค เช่น การเกิดกระดูกหัก อาการปวดหลังเรื้อรังหรือบางรายอาจจะไม่มีอาการหรืออาการแสดงใดๆ เพียงแต่ตรวจพบว่ามีค่าความหนาแน่นของกระดูกลดลงจากการตรวจด้วยเครื่อง dual energy X-ray absorptiometry (DXA) ดังนั้นในผู้ป่วยแต่ละรายการประเมินการรักษาจึงมีความแตกต่างกันไป โดยทั่วไปนอกจากจะประเมินอาการ อาการแสดง และตรวจร่างกายแล้ว แพทย์ควรทำการติดตามความหนาแน่นกระดูกทุก 1-2 ปีภายหลังให้การรักษา<sup>3</sup>

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน

<p><b>Genetic factors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Caucasians or Asians</li> <li>Family history of fracture</li> </ul> <p><b>Nutrition and lifestyles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inadequate dietary calcium intake</li> <li>Deficiency of protein take</li> <li>Carbonated beverage consumption</li> <li>Smoking</li> <li>Excessive alcohol or caffeine intake</li> <li>Sedentary lifestyle or less physical activity</li> </ul> <p><b>Hormonal and reproductive factors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Early or surgically induced menopause</li> <li>Short duration of reproduction</li> <li>GnRH agonist</li> <li>Anorexia nervosa</li> <li>Low testosterone (males)</li> <li>Vitamin D deficiency</li> <li>Low body weight</li> </ul>	<p><b>Medications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Corticosteroids</li> </ul> <p><b>Co-morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Malabsorption with intestinal disease (e.g. celiac)</li> <li>Hyperthyroidism</li> <li>Rheumatoid arthritis</li> <li>Prolong bed rest</li> </ul> <p><b>Fall-related factors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Frequent falls</li> <li>Postural instability</li> <li>Poor quadriceps strength</li> <li>Visual impairment</li> </ul>
---	--

สำหรับการติดตามการรักษาโดยการตรวจวัดดัชนีการสร้างหรือสลายกระดูก (bone marker) นั้น ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่แพร่หลายทั้งนี้เนื่องจากค่าตรวจมีราคาแพงและตรวจได้เฉพาะในโรงเรียนแพทย์ อย่างไรก็ตามการตรวจ bone marker นั้นยังอาจมีประโยชน์ในการติดตามผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีการลดลงของมวลกระดูกอย่างรวดเร็ว (high bone turnover) เช่น โรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid-induced osteoporosis) ทั้งนี้เพื่อช่วยในการตัดสินใจเปลี่ยนแปลงการรักษาได้เร็วขึ้น เนื่องจากการติดตามการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของกระดูกภายหลังการรักษาจะต้องใช้เวลาหลายเดือนจึงจะเห็นการเปลี่ยนแปลง

**แคลเซียมกับโรคกระดูกพรุน**

การบริโภคแคลเซียมให้เพียงพอ เป็นหัวใจสำคัญในการรักษาโรคกระดูกพรุน ทั้งนี้นอกจากการให้แคลเซียมจะช่วยชะลอการลดลงของมวลกระดูกและลดการเกิดกระดูกหักในผู้สูงอายุที่บริโภคแคลเซียมไม่เพียงพอแล้ว<sup>5,6</sup> ยังพบว่ายังช่วยทำให้การรักษาด้วยยาลดการสลายกระดูก (anti-resorptive agents) ได้ผลดีเมื่อผู้ป่วยได้รับแคลเซียมและวิตามิน ดี ที่เพียงพอ<sup>7,8</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยแคลเซียมเพียงอย่างเดียวไม่สามารถเพิ่มมวลกระดูกได้ดีนัก ต้องให้ร่วมกับวิตามิน ดี หรือยาลดการสลายกระดูกเท่านั้น<sup>9</sup> นอกจากนั้นสิ่งสำคัญที่ควรตระหนักไว้เสมอก็คือการให้ยาเม็ด

แคลเซียมเสริมนั้น ควรให้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานแคลเซียมจากอาหารได้เพียงพอเท่านั้น ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณแคลเซียมจากอาหารเพียงพอแล้วไม่มีความจำเป็นต้องให้เสริม

ปัจจุบันมียาเม็ดแคลเซียมที่จำหน่ายมากมาย<sup>10</sup> (ตารางที่ 2) แต่ที่นิยมใช้มากที่สุดได้แก่ calcium carbonate เนื่องจากเป็นชนิดที่มีปริมาณธาตุแคลเซียม (elemental calcium) มากที่สุดคือร้อยละ 40 ของน้ำหนักยา ทำให้รับประทานจำนวนเม็ดยาน้อยกว่าการรับประทานแคลเซียมชนิดอื่น อย่างไรก็ตามไม่ควรรับประทานครั้งละมากกว่า 600 มก. ของธาตุแคลเซียมเนื่องจากจะทำให้ประสิทธิภาพในการดูดซึมยาลดลง<sup>11</sup> สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ของยาแคลเซียมที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ อาการท้องผูก<sup>12-13</sup> อาจแก้ไขได้โดยการรับประทานยาพร้อมอาหารและดื่มน้ำตาม 1 แก้ว ซึ่งนอกจากจะช่วยลดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นแล้วยังช่วยให้การดูดซึมยาดีขึ้นด้วย

สำหรับ calcium gluconate และ lactate นั้นไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบันทั้งนี้เนื่องจากมีปริมาณธาตุแคลเซียมต่ำมาก ผู้ป่วยต้องรับประทานยาจำนวนเม็ดมากถึง 23-26 เม็ด จึงจะได้รับปริมาณธาตุแคลเซียมเพียงพอ สำหรับยา calcium acetate นั้นไม่ได้มีข้อดีไปกว่า calcium carbonate ทั้งยังมีปริมาณธาตุแคลเซียมต่ำกว่าและราคาแพงกว่าอีกด้วย ส่วน calcium citrate นั้นมีราคาแพงกว่า calcium carbonate แต่มีข้อดีก็คือยาจะละลายน้ำได้ดีกว่าในภาวะที่ pH เป็นกลาง จึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยสูงอายุที่มักพบปัญหา achlorhydria ได้บ่อย<sup>14</sup> และเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการท้องผูกมากเมื่อรับประทานชนิด carbonate ส่วนยาแคลเซียมชนิดเม็ดฟู เป็นยาที่ผลิตออกมาทำให้รับประทานยาได้ง่ายขึ้นเนื่องจากต้องละลายเม็ดยาในน้ำ 1 แก้วก่อนและได้รับการปรุงแต่งรสเพื่อให้ชวนรับประทาน อย่างไรก็ตามยามีราคาแพงเมื่อเทียบกับยาเม็ดแคลเซียมชนิดอื่น

## วิตามิน ดี มีความจำเป็นต้องให้หรือไม่

การศึกษาในต่างประเทศพบว่าการให้วิตามิน ดี เสริมในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะขาดวิตามิน ดี (vitamin D deficiency) จะช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกสะโพกหักได้<sup>15-16</sup> ส่วนการให้เสริมในผู้ที่สุขภาพดีอยู่แล้วนั้นไม่พบว่าช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก<sup>17</sup> การศึกษาในคนไทยที่สุขภาพแข็งแรงพบว่าส่วนใหญ่ไม่ขาดวิตามิน ดี<sup>18</sup> เนื่องจากได้รับแสงแดดเพียงพอและร่างกายสามารถสังเคราะห์วิตามิน ดี

ที่ผิวหนังได้ ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องให้วิตามิน ดี เสริมในคนไทย อย่างไรก็ตามในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ vitamin D deficiency เช่น ผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่ค่อยได้รับแสงแดด อยู่แต่ในบ้านตลอดเวลา อาจพิจารณาให้วิตามิน ดี เสริม โดยให้วิตามิน ดี (inactive form) ในขนาด 400-800 IU ซึ่งในทางปฏิบัติสามารถให้ multivitamin วันละ 1-2 เม็ดต่อวัน ก็จะได้รับปริมาณวิตามิน ดี เพียงพอ<sup>19</sup> สำหรับยาวิตามิน ดี ชนิด active form เช่น 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Rocaltrol<sup>®</sup>) และ 1,α-(OH)D (One alpha<sup>®</sup>) นั้นไม่แนะนำให้ใช้ทั้งนี้เนื่องจากยามีขนาดของวิตามิน ดี ที่อยู่ในเม็ดยาปริมาณค่อนข้างสูงซึ่งเกินความจำเป็นและอาจส่งผลให้เกิดภาวะ vitamin D intoxication ได้ง่ายรวมทั้งยามีราคาแพงอีกด้วย<sup>20</sup> สำหรับการตรวจเลือดวัดระดับวิตามิน ดี (25(OH)D) แม้ว่าจะช่วยในการวินิจฉัยภาวะ vitamin D deficiency ก็ตาม แต่ในทางปฏิบัติไม่นิยมทำการส่งตรวจ เนื่องจากค่าตรวจมีราคาแพงและมีการตรวจเฉพาะในโรงเรียนแพทย์เท่านั้น

## ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน<sup>21-22</sup>

ปัจจุบันมียาใหม่ๆ มากมายที่สามารถใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนได้ผลดี ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้

### 1. Anti-resorptive agents ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

#### 1.1 Bisphosphonates

ยามีโครงสร้างคล้ายกับ pyrophosphate โดยจะจับกับ hydroxyapatite crystal ที่กระดูก มีฤทธิ์ยับยั้งการสลายของกระดูกโดยยับยั้งการทำงานของเซลล์ osteoclast และทำให้เกิด apoptosis ของ osteoclast<sup>23</sup> อีกด้วย ยาชนิดรับประทานที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ alendronate (Fosamax<sup>®</sup>) และ risedronate (Actonel<sup>®</sup>) โดยขนาดที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนเท่ากับ 10 มก. ต่อวันสำหรับ alendronate และ 5 มก. ต่อวันสำหรับ risedronate<sup>24-25</sup> หรืออาจรับประทาน alendronate ขนาด 70 มก.<sup>26-27</sup> หรือ risedronate 30-35 มก. สัปดาห์ละครั้ง<sup>28-29</sup> ซึ่งนอกจากผลการรักษาจะเทียบเท่ากับการรักษาทุกวันแล้วยังอาจช่วยลดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและทำให้สะดวกต่อผู้ป่วยในการรับประทานยาของผู้ป่วย รับประทานยา bisphosphonates จะต้องรับประทานยาร่วมกับน้ำเปล่า 1 แก้วก่อนอาหารอย่างน้อย 1/2 ชั่วโมง ห้ามรับประทานยาพร้อมกับอาหารเนื่องจากจะลดการดูดซึมของยา

และภายหลังรับประทานยาควรอยู่ในท่าตรง ต้องลุกนั่ง ไม่ควรนอนราบหรือนอนตะแคงอย่างน้อย 1 ชั่วโมงเพื่อลดการเกิดการอักเสบของหลอดอาหาร (reflux esophagitis)<sup>30</sup> จากการศึกษาพบว่าทั้งยา alendronate และ risedronate สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักทั้งที่กระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังได้ดีกว่ายาในกลุ่ม anti-resorptive agents อื่นๆ<sup>24-25</sup> นอกจากนั้นยังเป็นยากกลุ่มเดียวที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาผู้ป่วย glucocorticoid-induced osteoporosis เนื่องจากได้ผลดีในการรักษาภาวะดังกล่าว<sup>31-32</sup> อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้มีข้อจำกัดคือราคาแพง

สำหรับยากกลุ่ม bisphosphonates ในรูปยาฉีด โดยทั่วไปได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง แม้ว่ายังไม่ได้รับการรองรับให้นำมาใช้รักษาโรคกระดูกพรุนแต่การศึกษาในระยะหลังพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาโรคกระดูกพรุน สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ลดอุบัติการณ์การหักของกระดูกได้<sup>33-35</sup> ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ pamidronate, zoledronate, ibandronate, neridronate สำหรับข้อดีของการใช้ในรูปแบบฉีดคือช่วยลดผลข้างเคียงทางระบบอาหาร ใช้ในผู้ป่วยที่ต้องนอนบนเตียงตลอดเวลา ไม่สามารถลุกนั่ง และอาจฉีดเป็นระยะ เช่น ทุก 3 เดือน ทำให้สะดวกมากขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในระยะยาวมากกว่า 3 ปี รวมทั้งราคาแพง ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ในรายที่มีความจำเป็นจริงๆ

## 1.2 Hormone Replacement Therapy (HRT)

สำหรับ HRT นั้นจะประกอบไปด้วยการให้ estrogen ร่วมกับ progestin โดยจะให้ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับตัดมดลูก (intact uterus) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดมดลูก (hysterectomy) ไปแล้วจะให้เฉพาะ estrogen (ERT: estrogen replacement therapy) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า HRT สามารถช่วยลดการสลายกระดูกและเพิ่มมวลกระดูกได้ร้อยละ 5-10<sup>36-37</sup> อย่างไรก็ตามผลในการยับยั้งการสลายกระดูกจะหมดไปเมื่อหยุดยา<sup>38-39</sup> ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา HRT ถือว่ามีบทบาทอย่างมากและเป็นยากกลุ่มแรกในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal osteoporosis) เนื่องจากสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักได้ร้อยละ 30 และกระดูกสันหลังหักร้อยละ 50<sup>36-37,40-41</sup> นอกจากนี้ยังมีข้อดีคือช่วยลดอาการที่เกิดจากการขาดฮอร์โมน อันได้แก่ hot flashes, vaginal dryness<sup>42-44</sup> รวมทั้งยังลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้ถึงร้อยละ 50 อีกด้วย<sup>45-49</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับ HRT

โดยส่วนใหญ่เป็น observational studies ทั้งสิ้น พบว่าการศึกษามีปัญหาเรื่อง selection bias ในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาเช่น กลุ่มผู้ใช้ HRT มีระดับการศึกษา สถานะความเป็นอยู่ และความเอาใจใส่ดูแลสุขภาพดีกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ยา ทำให้ผลต่างๆดีกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ยา จึงทำให้ความเชื่อถือไม่มากนัก ได้มีผู้รวบรวมการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ขนาดเล็กๆ หลายการศึกษาโดยวิธี meta-analysis พบว่า HRT สามารถลดอุบัติการณ์ของ vertebral fracture ได้ร้อยละ 30<sup>50</sup> และลดอุบัติการณ์ของ non-vertebral fracture ได้ร้อยละ 40<sup>51</sup>

ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาพบว่าการใช้ HRT ในการรักษาโรคกระดูกพรุนมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากมาย ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษาขนาดใหญ่ที่เป็น prospective studies ที่บ่งชี้ว่าการใช้ HRT นั้นมีข้อเสียมากกว่าข้อดี ซึ่งพอสรุปได้ดังนี้

Heart Estrogen Replacement Study (HERS)<sup>52</sup> เป็นการศึกษาผลของ HRT เพื่อใช้สำหรับ secondary coronary prevention ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease: CAD) อยู่เดิม พบว่ากลุ่มที่ได้รับ HRT เสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาใน 2 ปีแรกเนื่องจากมีภาวะ thromboembolism มากกว่าแต่เมื่อติดตามไปเป็นเวลา 5 ปี พบว่าอัตราการตายทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน จากการศึกษานี้ผู้วิจัยแนะนำว่าไม่ควรให้ HRT ในผู้ป่วยที่มี CAD<sup>53</sup> สำหรับผู้ที่ได้รับยาติดต่อกันเป็นเวลาหลายปีสามารถหยุดไปได้โดยไม่ต้องหยุด HRT หลังจากนั้นทางคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาโดยขยายระยะเวลาการศึกษาออกไปอีก 2.8 ปีเพื่อประเมินผลของ HRT สำหรับ secondary prevention ในผู้ป่วย CAD (HERS II)<sup>54</sup> ผลการศึกษาพบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลา 6.8 ปีพบว่ากลุ่มที่ได้รับ HRT เกิด coronary event เพิ่มขึ้น ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยได้สรุปผลว่า HRT ไม่มีผลในการป้องกัน coronary event และไม่ควรให้ HRT ในผู้ป่วยที่มี CAD อยู่แล้ว<sup>54</sup> นอกจากนั้นยังพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ HRT ไม่พบอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักลดลง<sup>55</sup> อย่างไรก็ตามได้มีผู้ให้ความเห็นว่า HERS นั้นเป็นการศึกษาที่เน้นประเมินการเกิด cardiovascular events เป็นหลัก ไม่ได้เน้นการประเมินเรื่องโรคกระดูกพรุน ผู้ร่วมเข้าการศึกษาส่วนใหญ่มีน้ำหนักตัวมากกว่าเกณฑ์ปกติซึ่งไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน จึงไม่สามารถประเมินผลของ HRT ต่อโรคกระดูกพรุนได้ชัดเจน

The Woman Health Initiative (WHI) study<sup>56</sup> เป็นการศึกษาแบบ prospective randomized control ขนาดใหญ่ โดยทำการศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มี CAD (primary prevention) จำนวน 27,000 ราย โดยติดตามผลระยะยาวของการใช้ HRT ต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกและ

อุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก โดยเปรียบเทียบ HRT (conjugated equine estrogen ร่วมกับ medoxy progesterone acetate) หรือ ERT กับยาหลอก ได้ติดตามผู้ป่วยไปนาน 9 ปี ใช้ระยะเวลาในการศึกษา 15 ปี ผลการศึกษานี้พบว่าคณะผู้วิจัยต้องหยุดการศึกษาในกลุ่มที่ได้ HRT หลังจากติดตามผู้ป่วยไปนาน 5.2 ปี ทั้งนี้เนื่องจากพบว่ากลุ่มที่ได้ HRT มีอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคต่างๆ (hazard ratio: HR) เพิ่มขึ้น ได้แก่ มะเร็งเต้านม (HR: 1.26, 95%CI: 1.00-1.59) โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (HR: 1.29, 95%CI: 1.02-1.63) หลอดเลือดสมอง (HR: 1.41, 95%CI: 1.07-1.85) โรคหลอดเลือดปอดอุดตัน (pulmonary embolism), (HR: 2.13, 95%CI: 1.39-3.25) ในทางตรงกันข้ามพบว่า HRT- มีอัตราเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหัก (HR: 0.66, 95%CI: 0.45-0.98) และมะเร็งลำไส้ใหญ่ (HR: 0.63, 95%CI: 0.43-0.92) ลดลง หรืออีกนัยหนึ่งก็คือผู้ป่วยที่ได้รับ HRT จำนวน 10,000 ราย จะเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น 8 ราย โรคหลอดเลือดหัวใจตีบเพิ่มขึ้น 7 ราย โรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น 8 ราย โรคหลอดเลือดปอดอุดตันเพิ่มขึ้น 8 ราย เกิดกระดูกสะโพกหักลดลง 5 รายและมะเร็งลำไส้ใหญ่ลดลง 6 ราย การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่เป็น randomized control trial ที่แสดงให้เห็นว่า HRT สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกสะโพกหัก อย่างไรก็ตาม HRT ไม่มีผลในด้าน primary prevention สำหรับ CAD และพบว่า การได้รับ HRT เป็นเวลานานมีผลเสียมากกว่าผลดี ดังนั้นในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ HRT สำหรับการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน

The Women International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM) เป็นการศึกษาที่คล้ายกับ WHI โดยทำการศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มี CAD ในประเทศแถบยุโรปและออสเตรเลียจำนวนทั้งสิ้น 34,000 ราย เพื่อเปรียบเทียบผลของ HRT (conjugated equine estrogen 0.625 mg ร่วมกับ medoxy progesterone acetate 2.5 mg) หรือ ERT กับยาหลอก การศึกษานี้ได้ยุติการวิจัยหลังจากมีการตีพิมพ์ผลการศึกษาของ WHI ด้วยเหตุผลที่ว่า ผลการศึกษาคงไม่แตกต่างกันเนื่องจากวิธีการศึกษาคคล้ายคลึงกัน<sup>57,58</sup>

The Million Women Study<sup>59</sup> เป็นการศึกษาความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมรวมทั้งอัตราการตายจากมะเร็งเต้านมในผู้หญิงที่ได้รับ HRT พบว่าผู้ที่ได้รับ HRT จะมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้ที่ไม่เคยได้รับ HRT (adjusted relative risk:1.66, 95%CI: 1.58-1.75) และเพิ่มอัตราการตายจากมะเร็งเต้านมมากกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับ

(adjusted relative risk:1.22, 95%CI: 1.00-1.48) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่ได้รับ estrogen ร่วมกับ progesterone จะมีความเสี่ยง มากกว่าการใช้ estrogen อย่างเดียวหรือ tibolone โดยผู้ที่ได้รับ HRT (estrogen plus progesterone) หรือ ERT เป็นระยะเวลา 10 ปีจะการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น 19 และ 5 ราย ทุก 1000 ราย ซึ่งการศึกษานี้แสดงให้เห็นชัดเจนว่าการใช้ HRT หรือ ERT นอกจากจะเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมแล้วยังเพิ่มอัตราการตายอีกด้วย

### 1.3 Raloxifene (Celvista®)

จัดอยู่ในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs) ออกฤทธิ์จับกับ estrogen receptor โดยทำหน้าที่เป็น agonist ที่กระดูกแต่เป็น antagonist ที่เต้านมและมดลูก จึงมีผลดีต่อกระดูกโดยยับยั้งกระบวนการสลายกระดูก (bone resorption) โดยที่ไม่มีผลให้เกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งมดลูก<sup>60,61</sup> ผลการศึกษา Multiple Out-come of Raloxifene Evaluation: MORE) ซึ่งทำการศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 7,705 รายเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่ายาสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fractures) ได้ร้อยละ 50 ในผู้ที่ไม่เคยเกิดกระดูกสันหลังหักมาก่อน และยังลดการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ (subsequent vertebral fractures) ได้ร้อยละ 30 ในผู้ที่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน อย่างไรก็ตามพบว่า raloxifene ไม่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักหรือกระดูกที่ตำแหน่งอื่นๆนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (non-vertebral fractures) ได้<sup>62</sup>

สำหรับผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ hot flushes และการเกิดตะคริวที่ขา<sup>60</sup> รวมทั้งเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด thromboembolism คล้ายกับ estrogen อย่างไรก็ตามยานี้ลดระดับ total cholesterol และ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) แต่ไม่เพิ่ม high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)<sup>63</sup> และที่สำคัญพบว่า raloxifene สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมได้ถึงร้อยละ 76<sup>64</sup>

SERMs ตัวอื่นที่มีการใช้ทางคลินิกได้แก่ tamoxifen ที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม จากการศึกษาพบว่าไม่มีผลในการป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุน นอกจากนี้ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งมดลูกอีกด้วย<sup>65-67</sup>

### 1.4 Calcitonin

Calcitonin เป็น endogenous polypeptide hormone ซึ่งสร้างจาก C cells ของต่อมธัยรอยด์ ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ osteoclast ทำให้ลดการสลายกระดูก การให้ในรูป

ยาพ่นจมูกจะมี biological activity ประมาณ ร้อยละ 25-50 เมื่อเทียบกับการให้ในรูปยาฉีด (200 IU nasal calcitonin  $\equiv$  50 IU injection) ยาตัวนี้ National Osteoporosis Foundation แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม bisphosphonates หรือ HRT ไม่ได้ผลหรือเกิดผลข้างเคียงจากยากลุ่มดังกล่าว<sup>68</sup> ยาตัวนี้มีราคาแพงมาก และอาจพบผลข้างเคียงเมื่อใช้ในรูปยาฉีด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน อากาหรือนวบวบและชาบริเวณมือได้ ส่วนชนิดพ่นจมูกอาจพบมีอาการระคายเคืองต่อเยื่อจมูก คัดจมูกและน้ำมูกไหลได้

การศึกษาผลในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures: PROOF)<sup>69</sup> ซึ่งได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของ nasal calcitonin ขนาด 100, 200 และ 400 IUต่อวัน โดยเทียบกับยาหลอก พบว่า nasal calcitonin ในขนาด 200 IUต่อวัน เท่านั้นที่ได้ผลดีในการลดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 33 ในขณะที่ขนาด 100 และ 400 IUต่อวัน ไม่ได้ผล นอกจากนั้นยังพบว่าไม่สามารถลดการหักของกระดูกสะโพกและกระดูกที่อื่นๆ ได้<sup>68,70</sup> อย่างไรก็ตาม PROOF study นั้นพบว่ามีปัญหาในเรื่องความน่าเชื่อถือทั้งนี้เนื่องจากมีผู้เข้าร่วมการศึกษาถอนตัวมากถึงร้อยละ 59 นอกจากนั้นการศึกษานี้ยังไม่ใช่ double blinded อีกด้วย Cranney A และคณะได้รวบรวมการศึกษาของ calcitonin ในการรักษาหญิงวัยหมดประจำเดือนโดยศึกษาเป็นแบบ meta-analysis พบว่าการให้ calcitonin ขนาดมากกว่า 250 IUต่อสัปดาห์สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณกระดูกสันหลังและกระดูกแขน ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสันหลังหักในขณะที่ผลในการลดการหักของกระดูกที่อื่นๆ ไม่ชัดเจน<sup>71</sup>

## 2. Bone forming agents ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

### 2.1 Parathyroid hormone (PTH)

PTH เป็นยาในกลุ่ม bone forming agent ตัวเดียวที่ได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มมวลกระดูกสูงสุดที่มีอยู่ในปัจจุบัน จากการศึกษาผลของ PTH พบว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกทั้งที่กระดูกสันหลังและสะโพก ช่วยลดความเสี่ยงในการหักของกระดูกสันหลังและที่อื่นๆได้<sup>72-74</sup> ขนาดที่เหมาะสมที่ใช้ในการรักษาคือ 20  $\mu$ gต่อวัน ทั้งนี้แม้ว่าการให้ในขนาด 40  $\mu$ gต่อวันจะสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้มากกว่าขนาด 20  $\mu$ gต่อวัน ก็ตามแต่ผลในการลดอัตราการหักของกระดูกไม่แตกต่างกัน<sup>75</sup> นอกจากนั้นมีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง PTH (teriparatide) ใน

ขนาด 40  $\mu$ gต่อวันกับ alendronate 10 mgต่อวัน โดยให้เป็นระยะเวลา 14 เดือนพบว่า PTH สามารถเพิ่มมวลกระดูกทั้งที่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกได้มากกว่า alendronate รวมทั้งมีอุบัติการณ์การเกิด non-vertebral fracture น้อยกว่า<sup>76</sup> อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามวลกระดูกเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติในผู้ที่ได้รับ PTH ร่วมกับ alendronate<sup>77</sup> สำหรับผลข้างเคียงที่อาจพบได้แก่ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ข้อจำกัดในการใช้ PTH นั้นได้แก่ยังไม่มีผลการศึกษาในระยะเวลานานกว่า 2 ปี ราคาแพงและยังไม่มีการศึกษาผลในการลดอุบัติการณ์การหักของกระดูกสะโพก นอกจากนั้นสิ่งสำคัญที่ต้องระวังและติดตามก็คือพบว่า PTH ยังเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิด osteosarcoma ในหนู แม้ว่าผู้เชี่ยวชาญบางท่านจะให้ความเห็นว่า PTH ไม่น่าจะเป็นปัญหาสำหรับการรักษาในคน เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในการรักษาในคนมีขนาดต่ำกว่าที่ใช้ในหนูถึง 100 เท่าก็ตาม<sup>78</sup> ดังนั้นจากผลการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบันแนะนำว่าระยะเวลาที่ใช้ PTH ไม่ควรนานเกิน 2 ปีและควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคกระดูกพรุนขั้นรุนแรงเท่านั้น

### 2.2 Sodium fluoride

เป็นยาที่ใช้มานานและมีราคาถูกแม้ว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้ดี แต่พบอุบัติการณ์การหักของกระดูกเพิ่มขึ้น<sup>79,80</sup> เนื่องจากทำให้กระดูกแข็งแต่เปราะ ไม่มีความแข็งแรง ดังนั้นในปัจจุบันจึงไม่ได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน

### 2.3 Growth hormone (GH) และ insulin like growth factor-1 (IGF-I)

GH จะออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นการสร้าง IGF-I ทั้งสองตัวมีผลในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก แต่มีผลต่ออวัยวะอื่นๆ มากมาย และการศึกษายังมีไม่มากพอ จึงมีข้อจำกัดในการนำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน<sup>81</sup>

## 3. Others ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

### 3.1 Vitamin K

ที่มาของการให้ vitamin K ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งนี้เนื่องจากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยสูงอายุมีระดับ vitamin K (K2 moiety) ลดลง<sup>82</sup> ซึ่งเชื่อว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคกระดูกพรุน มีการศึกษาโดยการให้การรักษาด้วย menatetrenone ซึ่งเป็น vitamin K2 สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกและอาจมีผลลดการเกิดกระดูกหักลง<sup>83</sup> อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาสำหรับ vitamin K2 ยังมีน้อย จึงยังไม่เป็นที่นิยมใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน

### 3.2 Tibolone (Livial®)

เป็น Synthetic steroid ซึ่งมีคุณสมบัติทั้ง estrogenic, androgenic และ progestagenic ยาตัวนี้บางท่านจัดอยู่ในกลุ่ม HRT และบางท่านจัดอยู่ในกลุ่ม SERMs แต่ในบทความนี้ได้แยกออกมาจากทั้งสองกลุ่มทั้งนี้เนื่องจากยามีคุณสมบัติและกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาสองกลุ่มดังกล่าวหลายประการ ในแง่การออกฤทธิ์ที่กระดูก ยาจะออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น estrogen receptor ส่งผลให้การสูญเสียมวลกระดูก การศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนพบว่า tibolone ในขนาด 1.25-2.5 มก.ต่อวันสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังร้อยละ 2.6-15 แต่เพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสะโพกได้เพียงร้อยละ 2.6 อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่มีผู้เข้าร่วมศึกษาน้อย ระยะเวลาที่สุที่สุดของการศึกษาเพียง 2 ปี รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก<sup>84</sup> นอกจากนั้นพบว่า tibolone ยังเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมและไม่มียข้อมูลเกี่ยวกับมะเร็งมดลูก<sup>85</sup> รวมทั้งผลต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจ ดังนั้นคงต้องรอผลการศึกษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกหัก รวมทั้งความปลอดภัยในระยะยาว

### 3.3 Vitamin D analogues

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ alfacalcidol และ calcitriol ยาทั้งสองสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังได้เล็กน้อย แต่ผลในการลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักยังไม่แน่นอนรวมทั้งยังทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงได้ง่าย<sup>85,86</sup> อย่างไรก็ตามในคนไทยพบว่าไม่มีปัญหาการขาดวิตามิน ดี ดังนั้นจึงไม่ควรให้ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในคนไทยยกเว้นในรายที่สงสัยว่ามี vitamin D deficiency

### 3.4 Strontium ranelate

ยาตัวนี้มีฤทธิ์ช่วยลดการสลายกระดูกและกระตุ้นการสร้างกระดูกไปพร้อมกัน<sup>87</sup> การศึกษาในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนพบว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกและลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักได้<sup>88</sup> และเมื่อเร็วๆ นี้มีผลการศึกษาซึ่งเป็น phase 3 ทำการศึกษาในผู้หญิงหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีประวัติกระดูกสันหลังหักมาก่อนจำนวน 1,649 ราย ได้รับ strontium ranelate ขนาด 2 กรัมต่อวันเป็นระยะเวลา 3 ปีโดยทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า strontium ranelate สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังได้ร้อยละ 14.4 และกระดูกสะโพกร้อยละ 8.3 ลดความเสี่ยงใน

การเกิดกระดูกสันหลังหักร้อยละ 41 ผลข้างเคียงเกิดขึ้นเล็กน้อยและไม่แตกต่างจากยาหลอก<sup>89</sup> ดังนั้นจึงจัดว่าเป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีมากตัวหนึ่ง ซึ่งคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในระยะยาว โดยเฉพาะอย่างยิ่งประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกสะโพกหัก รวมทั้งความปลอดภัยในระยะยาว

### 3.5 Thiazide diuretics

ยาช่วยลดการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ จากการศึกษาชนิด meta-analysis ซึ่งได้รวบรวม observational studies จำนวน 18 การศึกษาเพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ thiazide กับการเกิดกระดูกหัก พบว่าการใช้ thiazide ในระยะยาว สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดการหักของกระดูกสะโพกได้ร้อยละ 20<sup>90</sup> อย่างไรก็ตามก็ตามเมื่อเร็วๆ นี้มีการศึกษาที่เป็น prospective population-based cohort พบว่าผู้ที่ได้รับ thiazide นานกว่า 1 ปี จะลดอุบัติการณ์การหักของกระดูกสะโพกได้ แต่ผลในการลดการหักของกระดูกจะหมดไปเมื่อหยุดยาประมาณ 4 เดือน<sup>91</sup>

### 3.6 Statin

ยาตัวนี้โดยทั่วไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง จากการศึกษาชนิด observational พบว่าผู้ที่รับประทานยา statin มีการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของกระดูกและช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักได้<sup>92-95</sup> มีการศึกษาซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ WHI พบว่าผู้ที่ได้รับ statin ไม่ได้มีความหนาแน่นของกระดูกหรืออุบัติการณ์เกิดกระดูกหักแตกต่างจากผู้ที่ไม่รับ statin เลย<sup>96</sup> อย่างไรก็ตามมีผู้โต้แย้งการศึกษานี้เกี่ยวกับประชากรที่ศึกษาทั้งนี้เนื่องจากกลุ่มผู้ที่ได้รับ statin เป็นกลุ่มที่มีอายุโดยเฉลี่ยมากกว่า น้ำหนักตัวมากกว่า และมีประวัติเป็นโรคหัวใจมากกว่า จึงอาจเป็นผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ statin และเมื่อเร็วๆ นี้มีการศึกษา meta-analysis โดยรวบรวมการศึกษาที่เป็นชนิด observational พบว่า statin สามารถลดอุบัติการณ์ของการหักของกระดูกสะโพกและกระดูกที่อื่นๆ นอกเหนือจากกระดูกสันหลังได้ แต่เมื่อรวบรวม การศึกษาที่เป็น prospective controlled trial พบว่ากลุ่มที่ได้รับ statin ไม่สามารถลดการเกิดกระดูกหักได้<sup>97</sup>

### 3.7 Phytoestrogen

มีคุณสมบัติคล้าย estrogen พบมากในถั่วเหลืองประกอบด้วย isoflavones lignans และ genistein<sup>98</sup> จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าชาวเอเชียที่บริโภคถั่วเหลือง

ตารางที่ 2 ยาแคลเซียมชนิดต่างๆ

ชื่อยา	ปริมาณธาตุแคลเซียม ในยา 1 เม็ด (มิลลิกรัม)	จำนวนเม็ดที่ต้องการต่อวัน เพื่อให้ได้ปริมาณธาตุแคลเซียม 1000 มิลลิกรัม
<b>Calcium carbonate</b>		
Chalktab-1.5, Caltrate	600	2
Chalktab-1.25, Prima-Cal, Weifa-calcium	500	2
Chalkcap (1000 mg)	400	3
Chalkcap, Chalktab (825 mg)	334	3
Calcanate, Calcium 625	250	4
Bone-Ca	150	7
Chalkcap, Chalktab (350 mg)	140	7
<b>Calcium gluconate (500 mg)</b>	45	23
<b>Calcium carbonate plus gluconate</b>		
Calchew	250	4
<b>Calcim lactate (300 mg)</b>	39	26
<b>Calcium acetate</b>		
Calcetate	250	4
Lo-P-Caps	125	8
<b>Calcium citrate</b>		
Calsorp	250	4
Calcibon	250	4
<b>Effervescent tablet</b>		
Cal-D-Vita'	600	2
Calcium-SANDOZ FORTE	500	2
CAC-1000 SANDOZ, Calcium-D-Redoxon	250	4



เป็นประจำมีอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักน้อยกว่าชาวตะวันตก<sup>99</sup> มีการศึกษาผลของ genistein ซึ่งเป็นการศึกษาชนิด randomized double blind placebo control เทียบกับ HRT และ ยาหลอก พบว่า genistein สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกได้ใกล้เคียงกับ HRT และมากกว่ายาหลอก<sup>100</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับ phytoestrogen กับโรคกระดูกพรุนยังมีไม่มากนัก ดังนั้นในปัจจุบัน phytoestrogen จึงยังไม่ได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน

### จะเลือกใช้ยาตัวไหนดีในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

จะเห็นได้ว่าในปัจจุบันมียาหลายตัวที่สามารถใช้รักษาโรคกระดูกพรุนได้ อย่างไรก็ตามในการตัดสินใจเลือกใช้ยาตัวไหนควรพิจารณาจาก Evidence-based medicine ซึ่งพอสรุปได้ดังนี้

Alendronate และ risedronate เป็นยาเพียงสองตัวที่ได้รับการรับรองให้ใช้ได้ทั้งในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย รวมทั้งยังสามารถใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนจากการใช้กลูโคคอร์ติคอยด์อีกด้วย เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีมาก สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ลดอุบัติการณ์การหักได้ทั้งกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลัง ดังนั้นจึงเป็นยาที่ควรเลือกใช้ในกลุ่มแรก ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีข้อห้าม เช่น โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ รวมทั้งผู้ที่อาการข้างเคียงคืออาการแสบท้อง จุกบริเวณลิ้นปี่ภายหลังการรับประทานยา สำหรับ bisphosphonates ในรูปยาฉีด เป็นอีกทางเลือกในการนำมาใช้รักษา ควรเลือกในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงโดยเฉพาะอย่างทางระบบทางเดินอาหาร

HRT แม้ว่าได้ผลดีในการลดการหักของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก แต่ถ้าใช้ยาวนานเกิน 5 ปีจะเพิ่มอุบัติการณ์การเสียชีวิตจาก CAD และ thromboembolism รวมทั้งยังมีอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นอีกด้วย ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน แต่อาจพิจารณาได้ในผู้ป่วยที่มีอาการของการขาดฮอร์โมน (vasomotor) มากหลังหมดประจำเดือน อย่างไรก็ตามควรใช้ในขนาดยาต่ำที่สุดเท่าที่จะควบคุมอาการได้และไม่ควรใช้นานเกิน 5 ปี ทั้งนี้แพทย์ควรติดตามการรักษาผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ควรทำความเข้าใจกับผู้ป่วยก่อนให้การรักษารวมทั้งอธิบายถึงข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นหลังการใช้ยา

Raloxifene สามารถลดการหักของกระดูกสันหลังแต่ไม่ได้ผลสำหรับกระดูกสะโพก ดังนั้นจึงได้รับการรับรองให้ใช้ในการป้องกันและการรักษาโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังในผู้หญิงเท่านั้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาในกลุ่ม bisphosphonates หรือ HRT ได้ อาจเป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วย

Calcitonin ได้ผลในการลดการหักของกระดูกสันหลังแต่ผลที่กระดูกสะโพกและกระดูกที่อื่นๆไม่ชัดเจน ดังนั้นจึงไม่ควรเลือกใช้เป็นยาตัวแรก แต่อาจมีข้อบ่งชี้ในการใช้ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีอาการปวดมากเนื่องกระดูกหัก อย่างไรก็ตามควรใช้ในระยะเวลา 2-3 เดือนแรกแล้วเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่มอื่นที่มีประสิทธิภาพมากกว่า

Parathyroid hormone เป็นยาที่เพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้มีประสิทธิภาพ ได้ผลดีในการลดการหักกระดูกสันหลังและที่อื่นๆ อย่างไรก็ตามขณะนี้ยาในประเทศไทย ราคาแพงรวมทั้งยังไม่มีการศึกษาในระยะยาวคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

สำหรับประสิทธิภาพของยาชนิดต่างๆในการลดการเกิดกระดูกหักสรุปได้ดังตารางที่ 3

### การรักษาอื่นๆ

#### การป้องกันการหกล้ม

การหกล้มเป็นปัจจัยที่สำคัญมากสำหรับการหักของกระดูกสะโพก กระดูกสันหลังและกระดูกข้อมือในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน จากการศึกษาพบว่า การหกล้มมีความสัมพันธ์กับการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อต้นขา (quadriceps) การเดินเซ โรคทางสมอง ปัญหาเรื่องสายตาและต้อกระจกในผู้ป่วยสูงอายุ การใช้ยาบางอย่าง เช่น ยานอนหลับ ยาแก้ปวดประสาท ยาต้านฮีสตามีน รวมทั้งยาที่ทำให้เกิด postural hypotension<sup>101-105</sup> ดังนั้นควรหลีกเลี่ยง แก้วหรือลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ส่งผลให้เกิดการหกล้มและเกิดอุบัติเหตุได้ง่ายจะช่วยทำให้อุบัติการณ์การหักของกระดูกลดลง นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เกิดกระดูกหักแล้ว การทำกายภาพบำบัดและการฟื้นฟูสมรรถภาพ เช่น การฝึกทรงตัว การหัดเดินในผู้ป่วยที่กระดูกสะโพกหักและได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก จะช่วยลดการเกิดการหกล้มและกระดูกหักซ้ำได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักแล้ว การฝึกบริหารกล้ามเนื้อส่วนหลังเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ การทรงตัว นอกจากจะช่วยลดอาการปวดและการเกิด kyphosis แล้วอาจทำให้การเกิดกระดูกหักซ้ำลดลง<sup>106-108</sup>

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพของยาชนิดต่างๆ ในการลดการเกิดกระดูกหัก

Drugs	Vertebral fractures	Non-vertebral and/or hip fractures
Alendronate	+++	++
Risedronate	+++	++
Raloxifene	+++	0
HRT	+	+
Parathyroid hormone	+++	+
Nasal calcitonin	+	0
Vitamin D analogues	±	0
Fluoride	±	-

+++ = strong evidence; ++ = good evidence; + = some evidence; ± = equivocal; 0 = no effects - = negative effects

### การลดอาการปวดในผู้ป่วยที่มีกระดูกหัก

การเกิดกระดูกหักโดยส่วนใหญ่มักส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการปวดค่อนข้างมาก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการชัดเจนก็ได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งการหักบริเวณกระดูกสันหลังซึ่งอาจตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจทางรังสี<sup>109</sup> โดยทั่วไปแล้วการให้ยาแก้ปวด เช่น acetaminophen, opioid analgesics, muscle relaxant และ tricyclic antidepressant<sup>110</sup> อาการปวดจะทุเลาและหายไปภายในเวลา 3-6 เดือน<sup>111</sup> สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการปวดมาก การให้การรักษาด้วย calcitonin ในระยะ 2-3 เดือนแรกอาจช่วยลดอาการปวดลงได้ เนื่องจาก calcitonin จะกระตุ้นการหลั่งสาร endorphin และกระตุ้น serotonin receptors ที่ไขสันหลัง ทำให้อาการปวดลดลงได้<sup>112-115</sup> จากการศึกษาพบว่าการใช้โดยวิธีพ่นจมูกลดอาการปวดได้ดีกว่าการฉีด<sup>116</sup> สำหรับยาในกลุ่ม non steroid anti-inflammatory drug นั้นควรหลีกเลี่ยงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุเพื่อลดการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน รวมทั้งลดการเกิดภาวะไตวายและหัวใจล้มเหลวอีกด้วย<sup>117-119</sup>

โดยสรุปจะเห็นได้ว่าในปัจจุบันมียามากมายซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคกระดูกพรุนได้ผลดี ไม่ว่าจะ

สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกหรือลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก อย่างไรก็ตามการเลือกให้ยาในการรักษาควรคำนึงถึงผลการศึกษาที่ผ่านมา ข้อดีและข้อเสียในการให้ยา ซึ่งนอกจากการให้ยาแล้ว การแก้ไขและลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคกระดูกพรุนรวมทั้งการป้องกันการหกล้มก็มีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าการให้ยา สิ่งสำคัญที่แพทย์ควรตระหนักก็คือยาที่ใช้ในการรักษานั้นมีเพียงบางโรงพยาบาลเท่านั้น ยาแต่ละตัวมีราคาแพง ต้องให้การรักษาต่อเนื่องระยะยาว และเมื่อให้การรักษาแล้วก็ยังมีข้อจำกัดในการประเมินผลการรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งการวัดความหนาแน่นของกระดูกเนื่องจากเครื่องวัดความหนาแน่นของกระดูกยังมีไม่แพร่หลาย ทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมีข้อจำกัดหลายอย่าง อย่างไรก็ตามโรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่ป้องกันได้ การส่งเสริมให้ความรู้แก่ประชาชน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรณรงค์ให้เด็ก วัยรุ่น หนุ่มสาวหรือแม้แต่ผู้ที่เริ่มเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนบริโภคแคลเซียมให้เพียงพอ ออกกำลังกายสม่ำเสมอ หลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดโรค ก็จะเป็นมาตรการที่สำคัญในการลดการเกิดโรคกระดูกพรุนในอนาคตได้

บรรณานุกรม

1. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-36.
2. Kanis JA, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
3. Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom* 2002;5(Suppl2):S29-38.
4. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH 3<sup>rd</sup>, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000;11:467-80.
5. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83.
6. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-5.
7. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.
8. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Gennari C, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992;305:1124-8.
9. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:552-9.
10. Levenson DI, Bockman RS. A review of calcium preparations. *Nutr Rev* 1994;52:221-32.
11. Praet JP, Peretz A, Mets T, Rozenberg S. Comparative study of the intestinal absorption of three salts of calcium in young and elderly women. *J Endocrinol Invest* 1998;21:263-7.
12. Saunders D, Sillery J, Chapman R. Effect of calcium carbonate and aluminum hydroxide on human intestinal function. *Dig Dis Sci* 1988;33:409-13.
13. Knox TA, Kassarian Z, Dawson-Hughes B, Golner BB, Dallal GE, Arora S, et al. Calcium absorption in elderly subjects on high- and low-fiber diets: effect of gastric acidity. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1480-6.
14. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313:1481-2.
15. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2.
16. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
17. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-6.
18. Chailurkit LO, Pongchaiyakul C, Charoenkiatkul S, Kosulwat V, Rojroongwasinkul N, Rajatanavin R. Different mechanism of bone loss in ageing women and men in Khon Kaen Province. *J Med Assoc Thai* 2001;84:1175-82.
19. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Executive summary. *Osteoporos Int* 1998;8(Suppl 4):S3-6.
20. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med* 2001;345:66-7.
21. Guyatt GH, Cranney A, Griffith L, Walter S, Krolicki N, Favus M, et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:659-79.
22. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
23. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.

24. 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.
25. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD004523.
26. Sambrook P. Once weekly alendronate. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:339-46.
27. Blumel JE, Castelo-Branco C, de la Cuadra G, Maciver L, Moreno M, Haya J. Alendronate daily, weekly in conventional tablets and weekly in enteric tablets: preliminary study on the effects in bone turnover markers and incidence of side effects. *Obstet Gynaecol* 2003;23:278-81.
28. Gordon MS, Gordon MB. Response of bone mineral density to once-weekly administration of risedronate. *Endocr Pract* 2002;8:202-7.
29. Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int* 2003;14:437-41.
30. Baran D. Osteoporosis. Efficacy and safety of a bisphosphonate dosed once weekly. *Geriatrics* 2001;56:28-32.
31. Miller PD. Bisphosphonates for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12 (Suppl 3):S3-10.
32. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
33. Sartori L, Adami S, Filippini P, Crepaldi G. Injectable bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2003;15:271-83.
34. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Skag A, Nordby A, Oeffjord E, et al. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2003;62:969-75.
35. Braga V, Gatti D, Colapietro F, Battaglia E, Righetti D, Prizzi R, et al. Intravenous intermittent neridronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2003;33:342-5.
36. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529-39.
37. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.
38. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-6.
39. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:385-90.
40. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int* 1995;5:23-9.
41. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987;317:1169-74.
42. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981;95:28-31.
43. Varner RE. Menopausal hormone replacement therapy. *Curr Womens Health Rep* 2003;3:410-7.
44. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002;100:1209-18.
45. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP Jr. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996;87:6-12.

46. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:821-8.
47. Samsioe G. HRT and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:358-72.
48. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990;150:2557-62.
49. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Lemaitre R, Koepsell TD, Wahl PW, et al. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994;154:1333-9.
50. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskeletal Disord* 2001;2:7.
51. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-7.
52. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
53. Hulley S. Estrogens should not be initiated for the secondary prevention of coronary artery disease: a debate. *Can J Cardiol* 2000;16(Suppl E):E10-2.
54. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
55. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
56. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
57. Fiorica JV. Closure of WISDOM and combined HRT arm of WHI. *Climacteric* 2002;5:402.
58. White C. Second long term HRT trial stopped early. *BMJ* 2002;325:987.
59. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
60. Lindsay R, Cosman F. Skeletal effects of estrogen analogs. *Osteoporos Int* 1997;7(Suppl 1):S40-2.
61. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
62. 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.
63. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
64. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.
65. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatrnel MA, Ames RW, Reid IR. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99:636-41.
66. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N*

- Engl J Med 1992;326:852-6.
67. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527-37.
  68. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998;8(suppl 4):S7-80.
  69. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.
  70. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556-61.
  71. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540-51.
  72. Deal C. The use of intermittent human parathyroid hormone as a treatment for osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:49-58.
  73. Cappuzzo KA, Delafuente JC. Teriparatide for severe osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2004;38:294-302.
  74. Debiais F. Efficacy data on teriparatide (parathyroid hormone) in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2003;70:465-70.
  75. Neer RM, Arnaud 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.
  76. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528-35.
  77. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.
  78. Barbehenn EK, Lurie P, Wolfe SM. Osteosarcoma risk in rats using PTH 1-34. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:383.
  79. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. *Osteoporos Int* 1998;8:4-12.
  80. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802-9.
  81. Rosen CJ, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:957-64.
  82. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:74-9.
  83. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-21.
  84. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.
  85. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, Onaya T, Miyazaki S, et al. Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994;54:370-6.
  86. Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1990;113:649-55.
  87. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:89-101.
  88. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi

- ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-6.
89. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
90. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995;10:106-11.
91. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003;139:476-82.
92. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:2218-9.
93. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-10.
94. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3211-6.
95. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med* 2002;162:537-40.
96. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-104.
97. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Use of Statins and Fracture: Results of 4 Prospective Studies and Cumulative Meta-analysis of Observational Studies and Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2004;164:146-52.
98. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2223-35.
99. Ho SC, Bacon WE, Harris T, Looker A, Maggi S. Hip fracture rates in Hong Kong and the United States, 1988 through 1989. *Am J Public Health* 1993;83:694-7.
100. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002;17:904-12.
101. King MB, Tinetti ME. A multifactorial approach to reducing injurious falls. *Clin Geriatr Med* 1996;12:745-59.
102. Boonyaratavej N, Suriyawongpaisal P, Takkinsatien A, Warvarie S, Rajatanavin R, Apiyasawat P. Physical activity and risk factors for hip fractures in Thai women. *Osteoporos Int* 2001;12:244-8.
103. Connell BR. Role of the environment in falls prevention. *Clin Geriatr Med* 1996;12:859-80.
104. Rubenstein LZ, Josephson KR, Osterweil D. Falls and fall prevention in the nursing home. *Clin Geriatr Med* 1996;12:881-902.
105. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996;144:255-63.
106. Sinaki M. Nonpharmacologic interventions. Exercise, fall prevention, and role of physical medicine. *Clin Geriatr Med* 2003;19:337-59.
107. McMurdo ME, Harper JR. Falls, bones and the primary care team. *Eur J Gen Pract* 2003;9:10-2.
108. Papaioannou A, Adachi JD, Winegard K, Ferko N, Parkinson W, Cook RJ, et al. Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2003;14:677-82.
109. Melton LJ 3rd, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int* 1993;3:113-9.
110. Von Feldt JM. Managing osteoporotic fractures: minimizing pain and disability. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64(Suppl 6):S78-80.
111. Gennari C. Analgesic effect of calcitonin in osteoporosis. *Bone* 2002;30(Suppl 5):S67-70.
112. Lyritis GP, Mayasis B, Tsakalagos N, Lambropoulos A, Gazi S, Karachalios T, et al. The natural history of the osteoporotic vertebral fracture. *Clin Rheumatol* 1989;8(Suppl 2):S66-9.

113. Lyritis GP, Trovas G. Analgesic effects of calcitonin. *Bone* 2002;30(Suppl 5):S71-4.
114. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989;11:205-9.
115. Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand* 1997;275:112-4.
116. Pontiroli AE, Pajetta E, Calderara A, Alberetto M, Pozza G, Manganelli V, et al. Intranasal and intramuscular human calcitonin in female osteoporosis and in Paget's disease of bones: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 1991;14:47-51.
117. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
118. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000;160:1465-70.
119. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002;162:265-70.

SMJ