



การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัย  
ของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตในการรักษากระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน



โดย  
นายวิฑูร อูปรักชาติพงษ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตในการรักษากระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน



โดย  
นายวิฑูร อุปรีชาติพงษ์

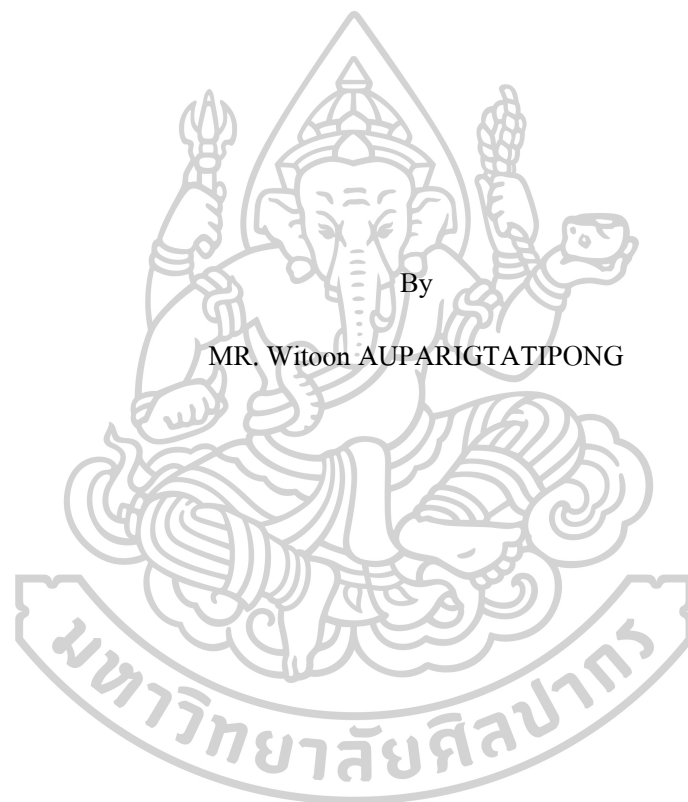
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผนก ก แบบ ก 2 ปริญญาโทมหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY  
OF BISPHOSPHONATES FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN  
POSTMENOPAUSAL WOMEN.



By

MR. Witoon AUPARIGTATIPONG

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for Master of Pharmacy (SOCIAL AND ADMINISTRATIVE PHARMACY)

Graduate School, Silpakorn University

Academic Year 2017

Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิमान  
ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากุ่มบิสฟอสโฟเนตในการ  
รักษากระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน  
โดย วิฑูร อุปrikธาติพงษ์  
สาขาวิชา เกษศาสตร์สังคมและการบริหาร แผนก ก แบบ ก 2 ปริญญา  
มหาบัณฑิต  
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก เกษกรหญิง อาจารย์ ดร. วารณี บุญช่วยเหลือ

---

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา  
ตามหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ณีฎฐิญา คำผล )

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก  
(เกษกรหญิง อาจารย์ ดร. วารณี บุญช่วยเหลือ )

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ )

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก  
(เกษกรหญิง ดร. ศิตาพร ยิ่งคง )

57362201 : เกษีษศาสตรสังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต

คำสำคัญ : กระดูกหัก หญิงวัยหมดประจำเดือน โรคกระดูกพรุน ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต

นาย วิฑูร อุปรีภธาติพงษ์: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตในการรักษากระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : เกษีษกรหญิง อาจารย์ ดร. วารณี บุญช่วยเหลือ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิผลของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยทำการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ MEDLINE, The Cochrane Library และฐานข้อมูลภาษาไทย ตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูล จนถึงเดือนพฤศจิกายน 2558 โดยคัดเลือกงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate กับการให้ยาหลอกหรือ/และแคลเซียมร่วมกับวิตามินดี โดยวัดผลลัพธ์เป็นอุบัติการณ์การหักของกระดูกที่บริเวณต่างๆ หรือการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก หรือ อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ วิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิผลของยาโดยแสดงด้วยค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (Risk ratio; RR) และค่าเฉลี่ยความแตกต่าง (Mean difference; MD) ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% CI) ผลการศึกษาพบงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 46 เรื่อง ซึ่งเป็นงานวิจัยศึกษาเปรียบเทียบกับผลของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตกับการให้ยาหลอก มีระยะเวลาการศึกษาอยู่ในช่วง 1-5 ปี งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ห้อกิมาณเป็นงานวิจัยคุณภาพสูงจำนวน 44 งานวิจัย และงานวิจัยคุณภาพต่ำ 2 งานวิจัย ผลการวิเคราะห์ห้อกิมาณพบว่า การให้ยา Alendronate และ Risedronate สามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักแบบทุติยภูมิได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Risk ratio (RR) = 0.53 (95%CI 0.42, 0.67) และ 0.62 (95%CI 0.51, 0.75) ทั้งนี้ยา Zoledronate ให้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยา Alendronate และ Zoledronate ยังมีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสะโพกหักได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( RR=0.47 (95%CI 0.26, 0.85) และ 0.58 (95%CI 0.43, 0.78) ส่วนผลในการป้องกันกระดูกข้อมือหักพบว่ามีเพียง Alendronate ที่มีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสะโพกหักได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Risk ratio (RR) = 0.47 (95%CI 0.28, 0.80) มีเพียง Alendronate ทำให้ค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นที่ตำแหน่ง Lumbar spine, Femoral neck และ Total Hip ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านความปลอดภัยของการใช้ยาพบว่าการได้รับยา Ibandronate และ Zoledronate ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อ (Myalgia) (RR= 3.41 (95%CI 1.72, 6.76) และ 4.80 (95%CI 2.44, 9.44) ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่า Zoledronate ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (Influenza-like symptoms) (RR= 3.41 4.96 (95%CI 3.79, 6.47) งานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงอื่น ๆ พบว่าการใช้ยาแต่ละรายการให้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม สรุปได้ว่า ประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักที่บริเวณต่างๆ และเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูก รวมไปถึงความปลอดภัยของยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตแต่ละรายการมีแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดของหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงผลในการป้องกันกระดูกหักของยาบางรายการ เช่น Clodronate, Etidronate และ Ibandronate ดังนั้นการนำข้อมูลไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม

57362201 : Major (SOCIAL AND ADMINISTRATIVE PHARMACY)

Keyword : Fracture Osteoporosis Postmenopausal Bisphosphonate

MR. WITON AUPARIGTATIPONG : SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY OF BISPHOSPHONATES FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. THESIS ADVISOR : LECTURER DR. WARANEE BUNCHUAILUA

The purposes of this research were to conduct a systematic review and meta-analysis of effectiveness of Bisphosphonate drugs for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Published reports were searched through the electronic databases including MEDLINE, the Cochran Library and Thai database from inception to November 2015. Randomized controlled trials studied on the effectiveness of Bisphosphonate drug including Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate and Zoledronate comparing with placebo and/or calcium and vitamin D; and reported the incidence of fracture or changes in bone mass density (BMD) or incidences of adverse events were selected. A meta-analysis of the effectiveness reported on Risk Ratio (RR), Mean Difference (MD) with 95% Confident interval (95%CI). Results showed that the search identified 46 studies consistent to inclusion criteria. The studies determined the effect of Bisphosphonates comparing with placebo for 1-5 years. Data from 44 high quality studies and a two low quality study were used for meta-analysis. Meta-analysis indicated that Alendronate and Risedronate had significant effect on secondary preventing vertebral fracture (Risk ratio (RR) = 0.53 (95%CI 0.42, 0.67) and 0.62 (95%CI 0.51, 0.75) respectively). But the effect of Zoledronate on the prevention of vertebral fracture was no significant difference from the placebo. Moreover, Alendronate and Zoledronate was effective for the prevention of hip fracture (RR=0.47 (95%CI 0.26, 0.85) and 0.58 (95%CI 0.43, 0.78)). There were significant differences on the effects of Alendronate for the prevention of wrist fracture comparing with control group. (Risk ratio (RR) = 0.47 (95%CI 0.28, 0.80) . The effects of Alendronate on BMD indicate significant increases in BMD at lumbar spine, femoral neck and total Hip. For the safety, results found that Ibandronate and Zoledronate could increase the risk of Myalgia (RR= 3.41 (95%CI 1.72, 6.76) and 4.80 (95%CI 2.44, 9.44) but risks of Influenza-like symptoms found in Zoledronate (RR= 3.41 4.96 (95%CI 3.79, 6.47

In conclusion, the effectiveness on the prevention of bone fractures and on the increased BMD; and the safety of each Bisphosphonate drug are different. However, evidences indicate the effectiveness of Clodronate, Etidronate and Ibandronate were limited. Further studies should be conducted on the use of these drugs for preventing osteoporotic fracture in postmenopausal women.

## กิตติกรรมประกาศ

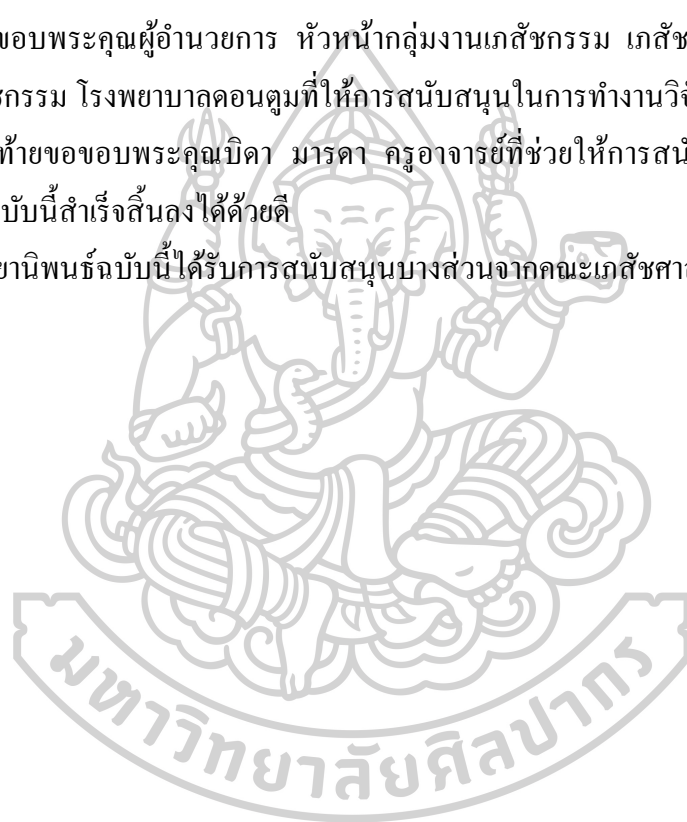
วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เพราะได้รับความกรุณาจากเกศัชกรหญิงอาจารย์ ดร. วารณี บุญช่วยเหลือ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ให้ความช่วยเหลือและให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้วิจัย รวมทั้งเกศัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐจิญา คำผล ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ เกศัชกรผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย และเกศัชกรหญิง อาจารย์ ดร.ศิตาพร ยังกง กรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการ หัวหน้ากลุ่มงานเกศัชกรรม เกศัชกรทุกท่าน และเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเกศัชกรรม โรงพยาบาลคอนคมุขที่ให้การสนับสนุนในการทำงานวิจัยนี้

สุดท้ายขอขอบพระคุณบิดา มารดา ครูอาจารย์ที่ช่วยให้การสนับสนุนช่วยเหลือจนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสิ้นลงได้ด้วยดี

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้รับการสนับสนุนบางส่วนจากคณะเกศัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิฑูร อุปรีชชาติพงษ์



## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ .....	ฅ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา .....	1
คำถามงานวิจัย .....	7
ความมุ่งหมายและวัตถุประสงค์ของการศึกษา.....	8
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	8
สมมุติฐาน (Hypothesis).....	8
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	8
บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	10
1. โรคกระดูกพรุน .....	10
2. แนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุน.....	19
3. ประสิทธิภาพของกลุ่มยา Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุน .....	26
4.ความปลอดภัย ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มยา Bisphosphonates.....	33
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	35
วิธีการศึกษา .....	35
1.รูปแบบของการศึกษา.....	35

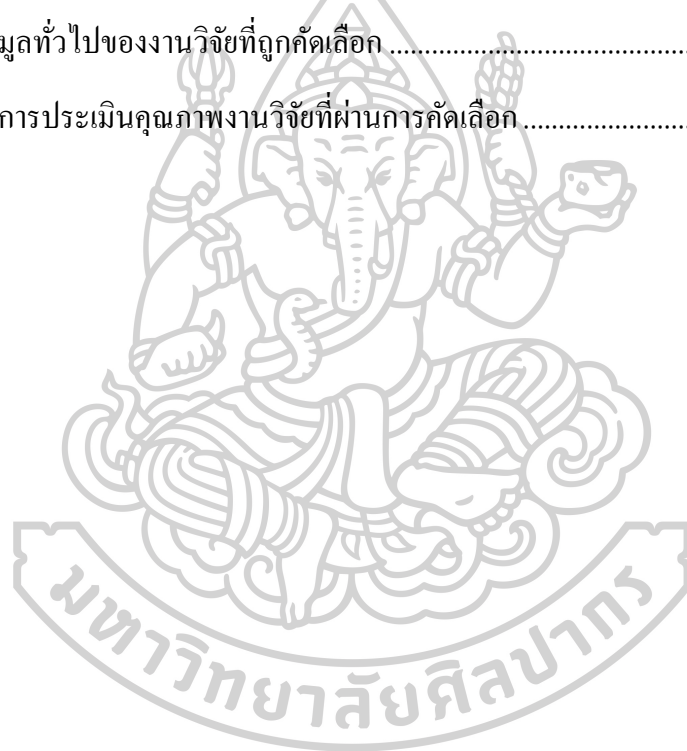


2.ขอบเขตของการศึกษา.....	35
3.ฐานข้อมูลที่ใช้.....	35
4.การสืบค้น.....	35
5.เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย.....	35
6.การคัดเลือกรงานวิจัย.....	36
7.การประเมินคุณภาพงานวิจัย.....	36
8.การวิเคราะห์ทางสถิติ.....	37
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	40
ส่วนที่ 1 ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของยากลุ่ม Bisphosphonates ในการรักษา ภาวะกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน.....	41
1 : ผลการสืบค้นข้อมูล.....	41
2 : คุณลักษณะของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก.....	42
ส่วนที่ 2 ผลการวิเคราะห์อภิมานประสิทธิผลของยากลุ่ม Bisphosphonates ในการรักษาโรค กระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน.....	75
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	100
1. อภิปรายผลการวิจัย.....	100
2. ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	111
3. ข้อเสนอแนะ.....	112
4. สรุปผลการวิจัย.....	112
ภาคผนวก.....	114
รายการอ้างอิง.....	120
ประวัติผู้เขียน.....	131

## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	การจำแนกโรคกระดูกพรุนด้วยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน .....	11
ตารางที่ 2	แสดงอัตราตายหลังเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆในผู้ชายและผู้หญิงชาวสวีเดน .....	18
ตารางที่ 3	รูปแบบยารักษาภาวะกระดูกพรุนที่มีการขึ้นทะเบียน .....	22
ตารางที่ 4	แสดงความแรงในการยับยั้งการสลายกระดูกของยา Bisphosphonate .....	24
ตารางที่ 5	คุณลักษณะของงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือก .....	44
ตารางที่ 6	ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก .....	72
ตารางที่ 7	ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือก .....	115



สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1	แสดง Bone remodeling cycle.....	16
รูปที่ 2	แสดงอัตราตายหลังเกิดกระดูกหักโรคกระดูกพรุนตามอายุ.....	18
รูปที่ 3	ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ .....	42
รูปที่ 4	Forest plot of vertebral fracture comparing between Alendronate and control.....	78
รูปที่ 5	Forest plot of vertebral fracture comparing between Alendronate and control.....	79
รูปที่ 6	Forest plot of non-vertebral fracture comparing between Alendronate and control .....	80
รูปที่ 7	Forest plot of hip fracture comparing between Alendronate and control.....	80
รูปที่ 8	Forest plot of wrist fracture comparing between Alendronate and control.....	81
รูปที่ 9	Forest plot of vertebral fracture comparing between Risedronate and control .....	82
รูปที่ 10	Forest plot of non-vertebral fracture comparing between Risedronate and control .....	83
รูปที่ 11	Forest plot of hip fracture comparing between Risedronate and control .....	83
รูปที่ 12	Forest plot of vertebral fracture comparing between Zoledronate and control .....	84
รูปที่ 13	Forest plot of non vertebral fracture comparing between Zoledronate and control .....	84
รูปที่ 14	Forest plot of hip fracture comparing between Zoledronate and control .....	85
รูปที่ 15	Forest plot of femoral neck comparing between Alendronate 5 mg and control .....	85
รูปที่ 16	Forest plot of femoral neck comparing between Alendronate 10 mg and control .....	86
รูปที่ 17	Forest plot of hip comparing between Alendronate 5 mg and control .....	86
รูปที่ 18	Forest plot of hip comparing between Alendronate 10 mg and control .....	87
รูปที่ 19	Forest plot of lumbar spine comparing between Alendronate 5 mg and control .....	87
รูปที่ 20	Forest plot of lumbar spine comparing between Alendronate 10 mg and control .....	88
รูปที่ 21	Forest plot of Femoral neck comparing between Etidronate and control .....	88
รูปที่ 22	Forest plot of Lumbar spine comparing between etidronate and control.....	89

รูปที่ 23 Forest plot of Femoral neck comparing between Ibandronate and control .....89

รูปที่ 24 Forest plot of Hip comparing between Ibandronate and control.....90

รูปที่ 25 Forest plot of Lumbar spine comparing between Ibandronate and control.....90

รูปที่ 26 Forest plot of Femoral neck comparing between Risedronate and control .....91

รูปที่ 27 Forest plot of Lumbar spine comparing between Risedronate and control.....92

รูปที่ 28 Forest plot of Lumbar spine comparing between Zoledronate and control.....92

รูปที่ 29 Forest plot of Acid regurgitation/reflux comparing between Alendronate 5-10 mg and control .....93

รูปที่ 30 Forest plot of Abdominal pain comparing between Alendronate 5-10 mg and control....94

รูปที่ 31 Forest plot of Esophageal ulcer comparing between Alendronate 10 mg and control.....94

รูปที่ 32 Forest plot of Abdominal pain comparing between Etidronate and control .....95

รูปที่ 33 Forest plot of Influenza-like symptoms comparing between Etidronate and control .....95

รูปที่ 34 Forest plot of Myalgia comparing between Ibandronate and control.....96

รูปที่ 35 Forest plot of Abdominal pain comparing between Risedronate 5 mg and control .....97

รูปที่ 36 Forest plot of Esophageal ulcer comparing between Risedronate and control .....97

รูปที่ 37 Forest plot of Influenza-like symptoms comparing between Zoledronate and control.....98

รูปที่ 38 Forest plot of Cardiovascular events Atrial fibrillation comparing between Zoledronate and control.....98

รูปที่ 39 Forest plot of Myalgia comparing between Zoledronate and control .....99

## บทที่ 1 บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบัน โรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาสุขภาพที่พบบ่อยและมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้นในประชากรทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนและเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญที่ทำให้กระดูกหักแม้ได้รับแรงกระแทกที่ไม่รุนแรง มีการศึกษาในปี ค.ศ. 2006 พบว่าผู้หญิงมีโอกาสกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนมากถึงร้อยละ 30-40 ในขณะที่ผู้ชายมีโอกาสร้อยละ 13 พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีการหักของกระดูกสะโพก ในปี พ.ศ.2533 จำนวน 1.7 ล้านคน มีแนวโน้มที่จะสูงขึ้นเป็น 6.3 ล้านคนในปี พ.ศ. 2593 (1) จากการสำรวจความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุน ปี 2006 ในประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่เป็นโรคกระดูกพรุน 1,000 คน จะเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพกประมาณ 221 คน เกิดกระดูกหักบริเวณสันหลัง 253 คน และ เกิดกระดูกหักบริเวณอื่นๆ 660 คน ความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในประชากรอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปในประเทศสหรัฐอเมริกา ปีค.ศ. 2005-2008 พบว่าในเพศหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปจนกระทั่งอายุมากกว่า 80 ปี ซึ่งอยู่ในช่วงวัยหมดประจำเดือน พบความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ร้อยละ 7 ถึงร้อยละ 35 และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น ในขณะที่เพศชายพบได้เพียงร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 10 และความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในเพศชายไม่ได้เพิ่มขึ้นตามอายุแต่จะมีแนวโน้มพบได้มากขึ้นตั้งแต่อายุ 80 ปีขึ้นไป และเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลตามอายุ (age-adjusted) ระหว่างเพศชายและเพศหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ในเพศหญิงพบความชุกได้มากกว่าเพศชายเช่นกัน โดยพบได้ร้อยละ 16 ในเพศหญิง และร้อยละ 4 ในเพศชาย โดยจะพบการเกิดกระดูกพรุนได้มากในตำแหน่งของกระดูกสันหลัง(Lumbar spine) ร้อยละ 4 กระดูกคอสะโพก (Femur neck) ร้อยละ 3 และร้อยละ 2 พบได้ทั้งสองตำแหน่ง (2) ร้อยละ 50 เป็นกระดูกสันหลังหัก (vertebral fractures) ร้อยละ 25 กระดูกสะโพกหัก (hip fracture) และอีกร้อยละ 25 เป็นการหักที่กระดูกข้อมือและกระดูกอื่นๆและมีรายงานพบว่ากว่าร้อยละ 30 ของผู้หญิงในทวีปยุโรปที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป (3) สำหรับในเอเชียจากรายงานการศึกษาอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหัก ในปี ค.ศ. 2001 โดยกลุ่ม Asian Osteoporosis Study พบว่าผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหัก 162 ครั้งต่อ ประชากร 100,000 รายและเพิ่มขึ้นเป็น 851 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายในผู้ที่มีอายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป หากพิจารณาเฉพาะกลุ่มตัวอย่างเพศหญิงจะพบว่าอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น 269 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป และ 1,011 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายในผู้ที่มีอายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป (4) ส่วนคนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่เป็นโรคกระดูกพรุน

1,000 คน จะเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพกประมาณ 221 คน เกิด กระดูกหักบริเวณสันหลัง 253 คน และ เกิดกระดูกหักบริเวณอื่นๆ 660 คน (5)

นอกจากนี้โรคกระดูกพรุนซึ่งมีการวินิจฉัยและการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูงยังส่งผลเสียที่ตามมาของโรคคือ ภาวะกระดูกหักทำให้เคลื่อนไหวไม่ได้ต้องนอนบนเตียงทำให้มีโอกาสเป็นโรคร้ายแรงต่างๆ ตามมา เช่น โรคเรื้อรังของระบบหายใจ แผลกดทับ ทางเดินปัสสาวะอักเสบ การติดเชื้อและอาจเสียชีวิตในที่สุด ในกรณีที่สามารถผ่าตัดรักษาได้ผลของการรักษาอาจไม่หายกลับมาปกติได้หรือไม่สามารถทำงานตามปกติได้ (3) จากรายงานของ International Osteoporosis Foundation (IOF) ซึ่งได้สำรวจค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษากระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในยุโรปพบว่าสหภาพยุโรปใช้จ่ายเงินในการดูแลรักษากระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนร้อยละ 25 พันล้านยูโร ส่วนในประเทศไทยยังไม่มี การประเมินปัญหานี้ในระดับประเทศแต่มีการประมาณค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษากระดูกสะโพกหักต่อผู้ป่วยหนึ่งรายอยู่ที่ประมาณ 120,000 บาทต่อปี (3, 6) นอกจากนี้ยังพบว่ายารักษาโรคกระดูกพรุนเป็นกลุ่มยาที่มีมูลค่าการใช้สูงใน 10 อันดับแรก สำหรับผู้ป่วยนอกของระบบจ่ายตรงสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการคิดเป็นมูลค่า ประมาณ 660 ล้านบาท หรือคิดเป็นร้อยละ 5 ของมูลค่ายาทั้งหมด โดยร้อยละ 98.2 ของการสั่งใช้ยากลุ่มนี้เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมถึงพบว่ามี การใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุนค่อนข้างมาก แต่มีการเลือกใช้ต่างชนิดกัน ทั้งนี้ขึ้นกับสถานการณ์ของแต่ละโรงพยาบาล (6)

โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) เป็นภาวะที่มวลกระดูกต่ำร่วมกับการเสื่อมของโครงสร้างระดับจุลภาคของกระดูกเป็นผลให้กระดูกมีความเปราะบาง ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการหักได้ง่าย โดยเฉพาะตำแหน่งของกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ (3, 7) โดยปกติร่างกายจะมีกระบวนการสร้างกระดูก (Bone formation) และกระบวนการสลายกระดูก (Bone resorption) เกิดขึ้นตลอดเวลาและเป็นไปอย่างสมดุลจนกระทั่งอายุประมาณ 40-45 ปี กระบวนการสลายกระดูกจะมากกว่ากระบวนการสร้างกระดูกส่งผลต่อสมดุลของมวลกระดูกภายในร่างกายอัตราการสลายกระดูกนี้จะเพิ่มมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะในผู้หญิงที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน (Postmenopausal women) โดยการวินิจฉัยจะพิจารณาจากมวลกระดูกมีปริมาณน้อยกว่าเกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลกกำหนด โรคนี้เปรียบเสมือนภัยเงียบผู้ป่วยจะไม่แสดงอาการใด ๆ แต่จะรู้ตัวก็ต่อเมื่อมีการหักของกระดูกแล้ว (6)

อย่างไรก็ตามสาเหตุของการเกิดโรคกระดูกพรุนไม่ได้มีเพียงอายุที่เพิ่มขึ้นเท่านั้น แต่อาจเกิดจากสาเหตุอื่นได้อีก เช่น สาเหตุทางพันธุกรรม หรือ โรคทางระบบต่อมไร้ท่อ เป็นต้น โดยปกติเราสามารถจำแนกประเภทของโรคกระดูกพรุนได้ 2 ประเภท คือ 1) โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (Primary osteoporosis) ได้แก่ โรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal



osteoporosis) ซึ่งเกิดการสูญเสียมวลกระดูกจากภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นหลักและโรคกระดูกพรุนในวัยสูงอายุ (age-related หรือ senile osteoporosis) เกิดได้ทั้งในผู้ชายและผู้หญิงเกิดจากการสร้างกระดูกได้น้อยลงจากความเสื่อมของเซลล์สร้างกระดูก 2) โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (Secondary osteoporosis) ได้แก่ โรคกระดูกพรุนที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่สาเหตุจากโรคทางต่อมไร้ท่อ เช่น Cushing's syndrome ภาวะhypogonadism ต่อมไทรอยด์เป็นพิษและภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง สาเหตุจากโรคทางอายุรกรรม เช่น โรคไตโรคตับเรื้อรัง ภาวะดูดซึมอาหารผิดปกติหรือผ่าตัดกระเพาะอาหาร ข้ออักเสบรูมาตอยด์ สาเหตุจากการใช้ยา เช่น ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (heparin, warfarin) ยากันชัก ได้แก่ phenytoin, phenobarbital ยากดภูมิคุ้มกันและยารักษามะเร็ง นอกจากนี้ยังพบว่าเกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่นภาวะการฉีกขาดสารอาหาร โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด มัลติโบลมา (multiple myeloma) และโรคกระดูกเปราะจากกรรมพันธุ์ (osteogenesis imperfect) (3, 8)

การรักษาโรคกระดูกพรุน มีเป้าหมายเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งต่างๆ ทั้งการรักษาแบบการป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention) ซึ่งหมายถึงการให้ยาเพื่อป้องกันภาวะกระดูกหักที่มีสาเหตุจากภาวะกระดูกพรุนในกลุ่มเสี่ยง (มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุน) และการรักษาแบบการป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prevention) ซึ่งหมายถึงการให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (5, 6) การป้องกันโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนจึงมีความสำคัญที่จะช่วยลดการเสื่อมลงของกระดูกและการลดลงของมวลกระดูกก่อนที่จะนำไปสู่การเกิดโรคกระดูกพรุน โดยจะทำให้ลดการหักของกระดูกลงได้และเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยการป้องกันและลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจำเป็นต้องอาศัยหลายวิธีร่วมกันทั้งการป้องกันหรือรักษาโรคกระดูกพรุน ในปัจจุบันนอกเหนือจากการได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริมแล้ว มียาหลายกลุ่มที่มีประสิทธิผล ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ยากลุ่มที่มีรายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สามารถช่วยเพิ่มการสร้างเซลล์ของเนื้อกระดูกและ/หรือยับยั้งการสลายของเซลล์กระดูก ได้แก่ กลุ่มยา Bisphosphonates (เช่น Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate, Zoledronate) และยากลุ่มอื่น เช่น Strontium ranelate, Raloxifene, Estrogen therapy, Calcitonin, Teriparatide และ Denosumab แนวทางการรักษาจากแนวเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยแพทยออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทยร่วมกับมูลนิธิโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย ได้จัดให้ยาในกลุ่ม Bisphosphonates เป็นยาลำดับแรก (first-line therapy) สำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือนที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาภาวะกระดูกพรุน แนะนำให้ใช้ยา Alendronate, Risedronate, Zoledronate หรือ Denosumab เพื่อป้องกันการเกิด กระดูกสะโพกหัก(hip fracture), กระดูกที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง(non-vertebral fracture) และ กระดูกสันหลังหัก

(vertebral fractures) แต่ Raloxifene สามารถใช้เป็นที่ first-line therapy สำหรับการป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fractures) เท่านั้น (5, 6, 9)

ยาในกลุ่ม Bisphosphonate มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของกระดูกเนื่องจากสามารถลดการสลายของกระดูกและลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และกระดูกตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ซึ่งยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ Alendronate, Risedronate, ibandronate และ Zoledronate สำหรับประสิทธิผลของยาในกลุ่ม Bisphosphonates พบว่า Whitaker M และคณะ (10) ในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบมีงานวิจัยควบคุมแบบสุ่ม 3 งานวิจัยที่ศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonate (Alendronate, Zoledronate, Risedronate) เป็นเวลา 6 ถึง 10 ปี ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน หรือมีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำ (T score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -1.5) หรือมีทั้งสองอย่างผลสรุปคือ การใช้ยาติดต่อกันนาน 5 ปี ช่วยลดอัตราการเกิดกระดูกหักได้ แต่ถ้าใช้ยาต่อไปมากกว่า 6 ปีขึ้นไปไม่ได้ทำให้จำนวนครั้งของการเกิดกระดูกหักลดลง อย่างไรก็ตาม เมื่อแยกวิเคราะห์ย่อย พบว่าการใช้ยา Alendronate เป็นระยะเวลา 10 ปี ช่วยลดจำนวนครั้งของการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยที่ไม่มีกระดูกหักของกระดูกมาก่อนแต่มีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกน้อยกว่า -2.5 เมื่อวัดที่กระดูกสะโพก ดังนั้น จากงานวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่าผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก เช่น ผู้ที่มีอายุน้อย ไม่มีประวัติกระดูกหักมาก่อน และมีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกใกล้เคียงค่าปกติ อาจให้หยุดการใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonate ได้หลังจากใช้ยามาแล้ว 3-5 ปี ขณะที่ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก เช่น ผู้สูงอายุที่มีประวัติกระดูกหักมาก่อนและมีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำอาจได้ประโยชน์จากการใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonate ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน

Alendronate เป็นรูปแบบยารับประทานที่มีการศึกษาจำนวนมากในโรคกระดูกพรุน โดยมีการใช้อย่างแพร่หลาย มียาใช้ในประเทศไทยในรูปแบบยารับประทาน โดยมีงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของยา เช่น Black DM และคณะ (11) ทำการศึกษา The Fracture Intervention Trial (FIT) ในปี ค.ศ. 1996 พบว่าสตรีอายุ 55-81 ปี ที่มี Low femoral neck BMD ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีการหักกระดูกสันหลังหัก ที่ได้รับ Alendronate 5 มิลลิกรัม/วัน เพิ่มจนเป็น 10 มิลลิกรัม/วัน ระยะเวลา 24 เดือน เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก (placebo) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ mean change in BMD อย่างชัดเจนที่ Lumbar spine ร้อยละ 6.2, Femoral neck ร้อยละ 4.1 และ Total Hip ร้อยละ 4.7 และตำแหน่งอื่นก็มีเพิ่มเช่นกัน การศึกษา (FIT) ยังแสดงถึงการลดอัตราการเกิดกระดูกหักได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผลการศึกษาหลัง 3 ปี ได้ผลความเสี่ยงต่อกระดูกหักเทียบกับ placebo ดังนี้ตำแหน่งที่กระดูกหัก Vertebral, Wrist และ Hip นอกจากนี้ Cranney A และคณะ (12) ในปี ค.ศ. 2002 ได้



รวบรวมการศึกษาที่เป็น RCT 11 การศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน รวม 12,855 คน ที่ได้รับการรักษาด้วย Alendronate อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 1 ปี เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาต่อการลดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ ผลการศึกษาพบว่าการรักษาด้วย Alendronate ขนาดตั้งแต่ 5 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป สามารถลดการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 48 (RR 0.52, 95% CI 0.43-0.65) และขนาดตั้งแต่ 10 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป สามารถลดการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆ ได้ร้อยละ 49 (RR 0.51, 95% CI 0.383-0.69) งานวิจัยของปฤษฐพร กิ่งแก้ว (13) ได้มีการศึกษาและคาดการณ์ว่าหากพิจารณาให้ยา Alendronate เพื่อรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน บรรจุอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ โดยที่การเข้าถึงการคัดกรอง การวินิจฉัยและการรักษา 100 เปอร์เซ็นต์ จะมีผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์รับยาโดยเฉลี่ยประมาณปีละ 1,183,000 ราย และเกิดผลกระทบด้านงบประมาณเฉลี่ยปีละ 12,866 ล้านบาทภายใน 5 ปีแรกของการรักษาในกรณีที่ให้การรักษาที่อายุ 65 ปีขึ้นไป

Clodronate มีการศึกษาในโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงที่มีโรคกระดูกพรุน วัยหมดประจำเดือน และผู้ชายวัยสูงอายุ และกลุ่มที่โรคกระดูกพรุนเป็นผลจากโรคอื่น (Secondary Osteoporosis) จำนวน 677 ราย พบว่า Clodronate ขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดการเกิดกระดูกสันหลังหัก ร้อยละ 46 เมื่อเทียบกับยาหลอก หลังการรักษา 1 ปีและมีรายงานการให้ยา Clodronate เป็นช่วงๆ ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 20 วัน เว้นช่วงละ 60 วัน สามารถเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกได้ดีกว่าการให้ยาวันละ 400 มิลลิกรัม (14)

Etidronate เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักสูง ขนาดยาที่แนะนำ 400 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 2 สัปดาห์ ทุก 3 เดือน ซึ่งพบว่าการศึกษาแบบ Meta-analysis มีผลการศึกษาทั้งที่แสดงประสิทธิผลที่แตกต่างและไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม เช่น พบว่ามีประสิทธิภาพสามารถลดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง แต่ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะกระดูกผิดปกติ กระดูกบาง และหักง่าย ซึ่งเกิดจากการให้ยาต่อเนื่องทุกวันเป็นเวลานาน (15)

Ibandronate มีการศึกษาในโรคกระดูกพรุน โดย Thiebaud D และคณะ (16) ในการหาขนาดยาที่เหมาะสม โดยให้ยาขนาด 0.25, 0.5, 1.0 และ 2.0 มิลลิกรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกได้เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ไม่พบความแตกต่างจากยาหลอกที่กระดูกข้อมือ เมื่อรักษา 1 ปี ต่อมา Riis BJ และคณะ (17) ได้ศึกษาขนาดยาในรูปแบบยารับประทาน โดยเปรียบเทียบการให้ยา 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน กับการให้ยาเป็นช่วงๆ โดยรับประทานยา 20 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ไปนาน 24 วัน เว้นช่วงนาน 9 สัปดาห์ กับยาหลอก พบว่าการให้ยาทั้งสองวิธีเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกได้เมื่อเทียบกับยา

หลอก แต่ไม่แตกต่างกันในทั้งสองวิธีการบริหารยา จะเห็นได้ว่ายังมีผลการศึกษานี้ไม่มากนักและยังไม่มีรายงานการลดอุบัติการณ์กระดูกหัก จึงยังต้องติดตามผลการศึกษาต่อไป

Risedronate พบว่ามีประสิทธิผลในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนได้ จากการศึกษาพบว่าการใช้ Risedronate 5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 2 ปี ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความหนาแน่นของมวลกระดูกปกติ พบว่าการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของมวลกระดูกบริเวณสันหลัง (lumbar) 1.4 เปอร์เซ็นต์ ส่วนกลุ่มที่ควบคุมพบมีการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูก 4.3 เปอร์เซ็นต์โดยขนาดที่แนะนำคือ 5 มิลลิกรัมต่อวันหรือ 35 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (5 mg/day or 35 mg/week) (18, 19)

Zoledronate มีการศึกษาในโรคกระดูกพรุน โดย Reid IR และคณะ (20) ศึกษาหาขนาดยาที่เหมาะสม โดยบริหารยา Zoledronate ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 0.25 0.5 และ 1.0 มิลลิกรัม ทุก 3 เดือน ขนาด 2 มิลลิกรัม ทุก 6 เดือน และ ขนาด 4 มิลลิกรัม ทุก 1 ปี พบว่าการบริหารยาทั้ง 5 วิธี สามารถเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกได้ ร้อยละ 3.1-3.5 เมื่อเทียบกับยาหลอกและมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.001$ ) เมื่อรักษา 1 ปี ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการลดอุบัติการณ์ของกระดูกหัก จึงต้องติดตามผลการศึกษาต่อไป หากผลการศึกษาในอนาคตยืนยันการลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักได้

ปัจจุบันมีการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนหลายชนิดและยาในกลุ่ม Bisphosphonate เป็นยาลำดับแรกที่ถูกเลือกใช้ในการรักษา แต่ยาในกลุ่มนี้ก็ยังคงมีข้อจำกัดในการใช้จากผลข้างเคียง เช่น การรับประทานยา Bisphosphonates ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดอาหาร ผู้ป่วยต้องนั่งและห้ามนอนราบหลังจากรับประทานยา 1 ชั่วโมง ซึ่งเป็นข้อจำกัดกับผู้ป่วยที่ไม่สามารถลุกขึ้นนั่งได้ และผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติอย่างรุนแรง ( $\text{creatinine clearance} \leq 30 \text{ ml/min}$ ) (21) และมีการพัฒนาการบริหารยาทางหลอดเลือดดำแต่ราคาสูงมาก และยังไม่มีการศึกษาผลข้างเคียงในระยะยาว พบว่าการศึกษาทางคลินิกต่างๆ พบผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารส่วนต้นประมาณร้อยละ 20-40 แต่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonate ชนิดรับประทานทั้ง Alendronate, Risedronate ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (11, 22) ความปลอดภัยของ Ibandronate มีการศึกษาถึงผลข้างเคียงและอาการทางระบบอาหาร ใน placebo ขนาด 0.5, 1.0 และ 2.5 มิลลิกรัม ในการให้ทุกวัน ซึ่งผลที่ได้ไม่แตกต่างในทั้ง 4 กลุ่ม ไม่พบผลข้างเคียงที่มากกว่าชัดเจน และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการการทำงานของตับและไต อยู่ในค่าปกติทั้ง 4 กลุ่ม ทำให้ผู้ใช้ยา Ibandronate ทนต่อผลข้างเคียงต่างๆ ได้ดี จึงเป็นทางเลือกในการรักษาในสตรีวัยหมดระดูที่มีกระดูกพรุน เพื่อป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกแทนการให้ฮอร์โมน (23) Zoledronate ผลข้างเคียงที่พบสูงกว่ายาหลอก คือ อาการไข้ ปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อ การบริหารยาโดยการฉีดเพียงปีละครั้ง อาจเป็นการเพิ่มความร่วมมือในการรักษาและลดค่าใช้จ่ายมากกว่าการรับประทานยาทุกวัน และลดผลข้างเคียง

เช่นการระคายเคืองทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามเนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวการติดตามผลข้างเคียงจำเป็นต้องเฝ้าติดตามต่อไป (20)

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าการรักษาโรคกระดูกพรุนมีเป้าหมายที่สำคัญ คือ การทำให้ความหนาแน่นของมวลกระดูกเพิ่มขึ้นและการป้องกันการเกิดกระดูกหัก ทำให้อุบัติการณ์ของกระดูกหักลดลงด้วย แม้ว่าจะมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิผลของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตจำนวนมากซึ่งให้ผลการรักษาที่หลากหลาย รวมทั้งในปัจจุบันมีการศึกษาที่เป็นการวิเคราะห์อภิมานประสิทธิผลของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตที่หลากหลาย ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันในด้านประชากรที่ศึกษา การวัดผลลัพธ์ของการศึกษา รายการยาที่นำมาเปรียบเทียบ (12, 24) อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่ทำการศึกษาเพื่อหาข้อสรุปในด้านประสิทธิผลของยากลุ่ม Bisphosphonates ในการรักษาหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนยังมีอยู่อย่างจำกัด

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานประสิทธิผลของการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยากลุ่ม Bisphosphonates ในการป้องกันกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนและผลต่อความหนาแน่นของมวลกระดูกในหญิงวัยหมดประจำเดือน ทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิเพื่อให้ได้ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ของประสิทธิผลของยากลุ่ม Bisphosphonates สำหรับใช้เป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมกับผู้ป่วยและเป็นการบริหารงบประมาณที่มีอยู่อย่างจำกัดให้เกิดประโยชน์สูงสุด

#### คำถามงานวิจัย

1. ประสิทธิภาพของการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate แบบยาเดี่ยวหรือการให้ร่วมกับ Calcium และ Vitamin D เปรียบเทียบกับการให้ Calcium ร่วมกับ Vitamin D หรือเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิเป็นอย่างไร
2. ความปลอดภัย (ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์) ของการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate แบบยาเดี่ยวหรือการให้ร่วมกับ Calcium และ Vitamin D เปรียบเทียบกับการให้ Calcium ร่วมกับ Vitamin D หรือเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิเป็นอย่างไร

### ความมุ่งหมายและวัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณของประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate แบบยาเดี่ยวหรือการให้ร่วมกับ Calcium และ Vitamin D เปรียบเทียบกับการให้ Calcium ร่วมกับ Vitamin D หรือเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมกับผู้ป่วยและเป็นการบริหารงบประมาณที่มีอยู่อย่างจำกัดให้เกิดประโยชน์สูงสุด

### สมมุติฐาน (Hypothesis)

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่ม Bisphosphonates แต่ละรายการ ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate แบบยาเดี่ยวหรือการให้ร่วมกับ Calcium และ Vitamin D มีความแตกต่างกับการให้ยาหลอกและ/หรือการให้ Calcium ร่วมกับ Vitamin D ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ

### นิยามศัพท์เฉพาะ

- หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน หมายถึง หญิงที่มีภาวะหมดประจำเดือนที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนคือ เป็นหญิงที่มีภาวะหมดประจำเดือนร่วมกับมีสถานะดังต่อไปนี้ คือ มีค่าความหนาแน่นมวลกระดูก (T-score) ที่ตำแหน่งกระดูกคอ สะโพก (femoral neck) กระดูกสะโพก (total hip) หรือกระดูกสันหลัง (lumbar spine)  $\leq -2.5$  หรือ มีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำ (T-score  $< -1$  แต่  $> -2.5$ ) ที่ตำแหน่งกระดูกคอ สะโพก สะโพก หรือกระดูกสันหลัง ร่วมกับเคยมีกระดูกหักที่บริเวณกระดูกสะโพก หรือกระดูกสันหลังแบบมีอาการแสดงหรือไม่มีอาการแสดง (clinical or asymptomatic)
- ยากลุ่ม Bisphosphonates หมายถึง Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate

- การป้องกันการเกิดกระดูกหัก (primary prevention) หมายถึง การป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ยังไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน
- การป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) หมายถึง การป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีกระดูกหักแล้วเกิดกระดูกหักขึ้นอีก
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (Serious Adverse events) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัย เกิดขึ้นเมื่อได้รับผลิตภัณฑ์วิจัยขนาดใดแล้วก็ตาม ส่งผลให้เกิดเหตุการณ์ที่นำไปสู่การเสียชีวิต เป็นอันตรายคุกคามต่อชีวิต ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น หรือเกิดความพิการหรือทุพพลภาพ หรือเป็นเหตุการณ์ที่ต้องมีการให้การช่วยเหลือเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผลดังกล่าวข้างต้น
- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common Adverse events) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ เมื่อได้รับผลิตภัณฑ์วิจัยขนาดใดก็ตาม ส่งผลให้เกิดผลที่ไม่ต้องการหรืออาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ซึ่งในการศึกษานี้รายงานผลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบได้บ่อยและมีความถี่ของรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ > 1% เป็นต้นไป





## บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้ เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน ประสิทธิภาพของกลุ่มยา Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน ซึ่งผู้วิจัยได้ทบทวนเอกสาร ตำรา และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยแบ่งออกเป็น 4 ส่วน ดังต่อไปนี้

1. โรคกระดูกพรุน
  - ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกพรุน
  - ระบาดวิทยาของภาวะกระดูกพรุนและกระดูกหัก
  - การป้องกันโรคกระดูกพรุน ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกหัก
2. แนวทางการรักษากระดูกพรุน
3. ประสิทธิภาพของกลุ่มยา Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุน
4. ความปลอดภัย ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มยา Bisphosphonates

### 1. โรคกระดูกพรุน

#### 1.1. คำจำกัดความของภาวะกระดูกพรุน (3, 25, 26)

ในปี พ.ศ. 2543 National institute of health แห่งสหรัฐอเมริกา ได้ปรับเปลี่ยนนิยามของโรคกระดูกพรุนดังนี้คือ เป็นโรคของกระดูกที่มีความแข็งแรงของกระดูก (Bone strength) ลดลง ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหัก โดยความแข็งแรงของกระดูก (Bone strength) ในนิยามนี้ ประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ ความหนาแน่นของกระดูก (Bone density) และคุณภาพของกระดูก (Bone quality)

วิธีมาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความของโรคกระดูกพรุนโดยอาศัยการวินิจฉัยด้วยเครื่อง Dual energy X-ray absorption meter (DXA) ซึ่งเป็นเครื่องมือมาตรฐานสำหรับการตรวจวัดมวลกระดูก (Bone mineral density, BMD) ซึ่งเทียบเป็นส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานจากปริมาณมวลกระดูกเฉลี่ยในคนปกติเพศเดียวกันในช่วงอายุระหว่าง 25-35 ปี โดยใช้ค่า T-score ซึ่งเป็นตัวเลขแสดงจำนวนเท่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่อยู่เหนือหรือต่ำกว่าค่าเฉลี่ยมวลกระดูกปกติของประชากร (5) ดังตารางที่ 1

### ตารางที่ 1 การจำแนกโรคกระดูกพรุนด้วยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

สถานะ	ปกติ
ปกติ	T-score มากกว่าหรือเท่ากับ 1
ภาวะกระดูกบาง (osteopenia)	T-score ระหว่าง -1 และ -2.5
โรคกระดูกพรุน (osteoporosis)	T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5
โรคกระดูกพรุนรุนแรง (severe osteoporosis)	T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 และพบกระดูกหักจากความเปราะบาง (fragility fracture) อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง

สำหรับประเทศไทย มุฉินิโรโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย (พ.ศ. 2553) ให้คำนิยามโรคกระดูกพรุนว่าเป็นโรคของกระดูกที่มีความแข็งแรงของกระดูกลดลงร่วมกับการเสื่อมคุณภาพของกระดูกส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ในปัจจุบันวิธีการวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) ถือว่าเป็นวิธีที่ปลอดภัย มีความเที่ยงตรงและเชื่อถือได้ซึ่งการวินิจฉัยใช้เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกคือการตรวจโดยใช้เครื่อง Dual energy X-ray absorptiometry (axial DXA) เป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน โดยให้ใช้ค่าความหนาแน่นของกระดูกที่วัดได้เปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของกระดูกในประชากรวัยหนุ่มสาว โดยมีเกณฑ์การจำแนกความหนาแน่นของกระดูกตามค่า T-score แสดงดัง ตารางที่ 1 ทั้งนี้การใช้ค่า T-score ในการวินิจฉัยควรนำค่าอ้างอิงของกลุ่มประชากรที่เหมาะสมมาใช้ เนื่องจากค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกในวัยหนุ่มสาวมีความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติ มีค่า BMD T-score ที่กระดูกสันหลัง หรือกระดูกสะโพก น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 (27)

สำหรับการศึกษาสตรีวัยหมดประจำเดือนในคนเอเชียซึ่งทำการศึกษา 8 ประเทศรวมทั้งประเทศไทย โดย The Osteoporosis Risk Assessment Tool for Asia Research Group (OSTA)(28) ซึ่งได้ทำการประมวลปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนทั้งหมดและใช้วิธีการทางสถิติ ได้ข้อสรุปว่าปัจจัยที่มีความสำคัญที่สุดในการพยากรณ์ความหนาแน่นของกระดูก คือ อายุและน้ำหนักตัว โดยมีตารางความเสี่ยงที่จะมีระดับความหนาแน่นของกระดูกระดับต่างๆที่กำหนดโดยอายุและน้ำหนักตัวสามารถแบ่งความเสี่ยงของสตรีที่จะมีความหนาแน่นกระดูกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ปานกลางและต่ำ จากการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำมีประมาณร้อยละ 40 ซึ่งเป็นกลุ่มที่ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก

## 1.2. ระบาดวิทยาของภาวะกระดูกพรุนและกระดูกหัก (3, 29)

จากการศึกษาพบว่าผู้หญิงมีโอกาสดูกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนมากถึงร้อยละ 30-40 ในขณะที่ผู้ชายมีโอกาสร้อยละ 13 พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีการหักของกระดูกสะโพก ในปี พ.ศ.2533 จำนวน 1.7 ล้านคน มีแนวโน้มที่จะสูงขึ้นเป็น 6.3 ล้านคนในปี พ.ศ. 2593 จากการสำรวจความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุน ปี 2006 ในประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่เป็นโรคกระดูกพรุน 1,000 คน จะเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพกประมาณ 221 คน เกิดกระดูกหักบริเวณสันหลัง 253 คน และ เกิดกระดูกหักบริเวณอื่นๆ 660 คน (1) ความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในประชากรอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปในประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 1998-1994 พบประชากร 7.3 ล้านรายมีภาวะกระดูกพรุน และ 26.3 ล้านรายมีภาวะกระดูกบาง (30) และมีผู้ที่เกิดภาวะกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน (osteoporotic fractures) สูงถึง 1.3 ล้านรายในแต่ละปี โดยที่ในจำนวนนี้ร้อยละ 50 เป็นกระดูกสันหลังหัก (vertebral fractures) ร้อยละ 25 กระดูกสะโพกหัก (hip fracture) และอีกร้อยละ 25 เป็นการหักที่กระดูกข้อมือและกระดูกอื่นๆ และมีรายงานพบว่ากว่าร้อยละ 30 ของผู้หญิงในทวีปยุโรปที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป (3) สำหรับในเอเชียจากรายงานการศึกษาอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหัก ในปี ค.ศ. 2001 โดยกลุ่ม Asian Osteoporosis Study พบว่าผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหัก 162 ครั้งต่อ ประชากร 100,000 รายและเพิ่มขึ้นเป็น 851 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายในผู้ที่มีอายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป หากพิจารณาเฉพาะกลุ่มตัวอย่างเพศหญิงจะพบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น 269 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป และ 1,011 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายในผู้ที่มีอายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป (4)

รายงานจากการประชุม Consensus Development Conference ขององค์การอนามัยโลก (WHO) ในปี พ.ศ. 2536 พบว่าสหรัฐอเมริกาและผู้ที่เกิดภาวะกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน (osteoporotic fractures) สูงถึง 1.3 ล้านรายในแต่ละปี โดยที่ในจำนวนนี้ร้อยละ 50 เป็นกระดูกสันหลังหัก (vertebral fractures) ร้อยละ 25 กระดูกสะโพกหัก (hip fracture) และอีกร้อยละ 25 เป็นการหักที่กระดูกข้อมือและกระดูกอื่นๆ และมีรายงานพบว่ากว่าร้อยละ 30 ของผู้หญิงในทวีปยุโรปที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปเป็นโรคกระดูกพรุน

จากการศึกษา National Health and Nutrition Survey (NHANES III) ในสหรัฐอเมริกาเมื่อปี พ.ศ. 2540 ได้มีการประเมินว่ามีผู้หญิงชาวอเมริกันผิวขาวถึงร้อยละ 13-18 เป็นโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) และอีกร้อยละ 27-50 อยู่ในภาวะกระดูกบาง (osteopenia) อัตราการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงเหล่านี้เพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น พบว่ามีกลุ่มผู้หญิงอเมริกันผิวขาวที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 80 ปีขึ้นไปเป็นโรคกระดูกพรุนถึงร้อยละ 70



ในประเทศไทย ได้มีการสำรวจความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มารับบริการในโรงพยาบาลของรัฐบางแห่ง และจากการสุ่มตรวจสตรีในชุมชนจากทั่วทุกภาคของประเทศ ในปี พ.ศ. 2541 และ 2544 ตามลำดับพบว่า ร้อยละ 19-21 ของสตรีที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป เป็นโรคกระดูกพรุนของกระดูกสันหลังส่วนเอว (Lumbar spine, L1-L4) และร้อยละ 11-13 เป็นโรคกระดูกพรุนของกระดูกคอสะโพก (Femoral neck osteoporosis) (29)

กอบจิตต์ ลิ้มปพยอม และคณะ (31) ปี 2543 ศึกษาความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงไทย จำนวน 1,935 ราย ซึ่งการศึกษานี้ได้สุ่มตัวอย่างจากประชากรทั่วประเทศ พิจารณาเฉพาะกลุ่มคนที่อายุระหว่าง 40-80 ปี โดยใช้เกณฑ์ขององค์การอนามัยโรคในการวินิจฉัยและใช้ค่าอ้างอิงของคนไทย ภายหลังจากการปรับสัดส่วนตามการกระจายประชากรในกลุ่มอายุต่างๆ (age-adjusted prevalence) พบความชุกของกระดูกบางร้อยละ 27.6 ที่กระดูกสันหลังส่วนเอวระดับที่ 1-4 และร้อยละ 37 ที่กระดูกคอสะโพก และพบความชุกของกระดูกพรุนร้อยละ 19.8.6 ที่กระดูกสันหลังส่วนเอวระดับที่ 1-4 และร้อยละ 13.6 ที่กระดูกคอสะโพก เมื่อพิจารณาตามกลุ่มอายุจะพบความชุกของกระดูกพรุนสูงขึ้นตามอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มอายุ 70 ปีขึ้นไป พบความชุกของโรคกระดูกพรุนมากกว่าร้อยละ 50 นอกจากนี้ยังพบว่าความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงที่อาศัยอยู่ในชนบทจะสูงกว่าผู้ที่อาศัยอยู่ในเมือง

นัตริเลศ พงษ์ไชยกุลและคณะ (32) ปี พ.ศ. 2545 ศึกษาความชุกของผู้หญิงไทย จำนวน 255 ราย ที่อาศัยอยู่ในเขตชนบทจังหวัดขอนแก่น พบความชุกของกระดูกบางร้อยละ 30.2 ที่กระดูกสันหลังส่วนเอวระดับที่ 2-4 ร้อยละ 37.4 ที่กระดูกคอสะโพก ร้อยละ 44.5 ที่กระดูกปลายแขนส่วนปลาย และร้อยละ 31.5 ที่กระดูกปลายแขนส่วนกลางและพบความชุกของโรคกระดูกพรุนร้อยละ 24.7 ที่กระดูกสันหลังส่วนเอวระดับที่ 2-4 ร้อยละ 19.3 ที่กระดูกคอสะโพก ร้อยละ 18.5 ที่กระดูกปลายแขนส่วนปลาย และร้อยละ 26.4 ที่กระดูกปลายแขนส่วนกลาง

ปฤษฎพร กิ่งแก้วและคณะ (5) พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก พบว่าความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสะโพกหักในประเทศไทยใกล้เคียงกับประเทศมาเลเซีย แต่ต่ำกว่าสิงคโปร์และอเมริกันเอเชีย โดยมีอัตราการกระดูกสะโพกหักเมื่อปรับด้วยตัวแปรอายุ เท่ากับ 289 ต่อ 1 แสนคนในผู้หญิง และ 114 ต่อ 1 แสนคนในผู้ชาย รายงานการเกิดกระดูกหักในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี เปรียบเทียบระหว่างปี พ.ศ. 2540 กับ พ.ศ. 2550 พบว่าอัตราการเกิดกระดูกสะโพกหักเพิ่มขึ้นจาก 152/100,000 ราย เป็น 180/100,000 ราย

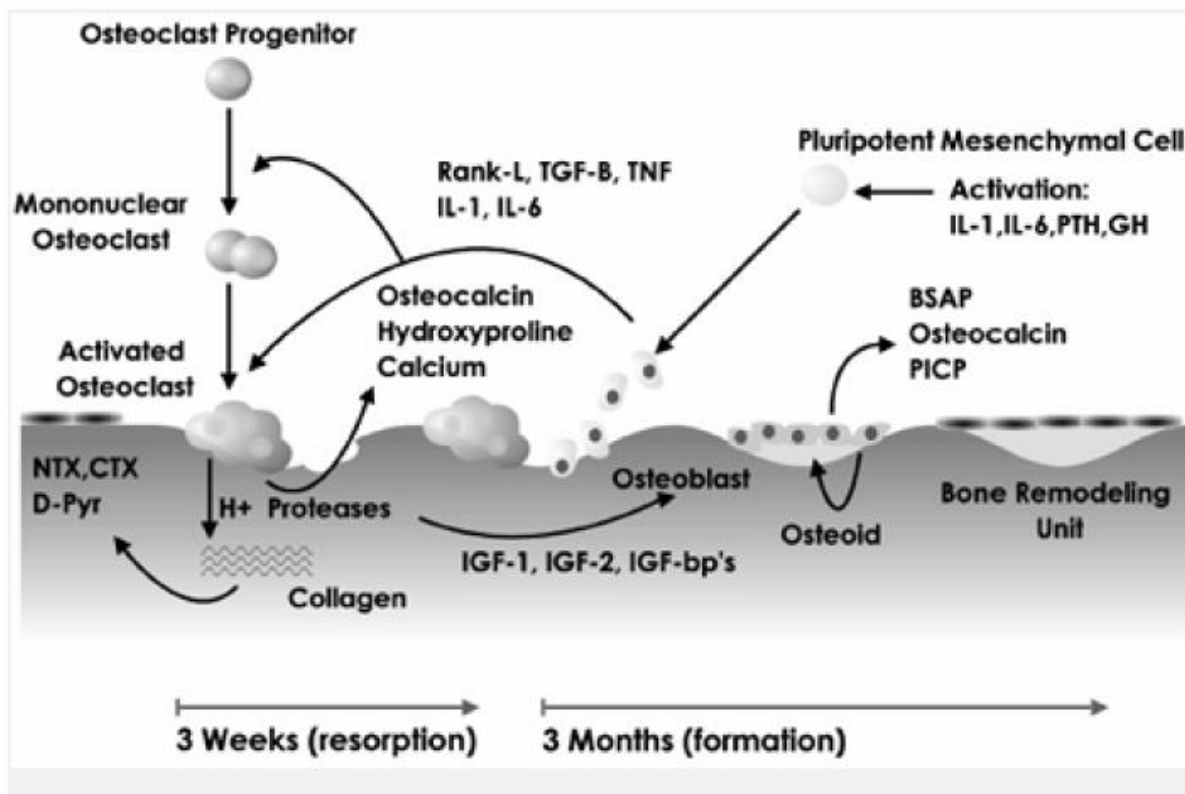
### 1.3. การจำแนกประเภท (33)

- 1.3.1. โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (Primary osteoporosis) โรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามธรรมชาติ หรือโรคกระดูกพรุนที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยสามารถแบ่งย่อยได้เป็นสาเหตุหลักเกิดจากกระดูกเอง ได้แก่
- โรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน (Postmenopausal osteoporosis หรือ osteoporosis type I) เกิดการสูญเสียมวลกระดูกจากภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นหลัก ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ พบในผู้หญิงอายุ 50-65 ปี มักพบกระดูกหักบริเวณกระดูกแขนส่วนปลายและกระดูกสันหลังทรุด
  - โรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ (Age-associated or senile osteoporosis หรือ osteoporosis type II) เกิดได้ทั้งในผู้ชายและผู้หญิง ซึ่งเป็นปัญหาจากการสร้างกระดูกได้น้อยลงจากความเสื่อมของเซลล์สร้างกระดูก พบทั้งผู้หญิงและผู้ชายที่อายุมากกว่า 70 ปี เกิดจากแคลเซียมและวิตามินดีไม่เพียงพอ มักพบกระดูกหักได้บ่อยบริเวณกระดูกต้นขา กระดูกข้อสะโพก และกระดูกต้นแขน
  - โรคกระดูกพรุนชนิดไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic osteoporosis) ซึ่งสามารถพบได้ตั้งแต่ในเด็ก และในผู้ใหญ่
- 1.3.2. โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (Secondary osteoporosis) โรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุต่างๆ ได้แก่ โรคทางระบบต่อมไร้ท่อ โรคทางอายุรกรรม สาเหตุทางพันธุกรรม ปัจจัยหรือพฤติกรรมเสี่ยง และยาต่างๆ ซึ่งพบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิงเช่นกัน สาเหตุหลักจากระบบอื่นส่งผลกระทบต่อกระดูก ได้แก่
- ระบบต่อมไร้ท่อ (ฮอร์โมน) ผิดปกติ เช่น โรคเบาหวาน โรคฮอร์โมนพาราไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติ โรคฮอร์โมนไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติ โรคต่อมหมวกไตทำงานน้อยผิดปกติ ภาวะขาดเอสโตรเจน โรคคุชชิง (Cushing's disease) หรือจากการใช้ยาสเตียรอยด์
  - ขาดแร่ธาตุและวิตามินที่จำเป็นต่อการสร้างกระดูก เช่นขาดแคลเซียม แมกนีเซียม โพรตีน วิตามินดี
  - ต่อมเพศทำงานน้อยผิดปกติ (Hypogonadal states)
  - สาเหตุอื่น ๆ เช่น การดื่มสุรา การใช้ยาบางชนิดที่เร่งการทำลายกระดูก การขาดการออกกำลังกาย หรือการขยับเคลื่อนไหวร่างกายน้อย เช่น ผู้ป่วยพิการที่นอนติดเตียงตลอดเวลา เป็นต้น

#### 1.4. ชีววิทยาพื้นฐานของกระดูกและกระบวนการปรับแต่งกระดูก

### Bone Remodeling (34)

เป็นกระบวนการปกติที่เกิดขึ้นในกระดูก กระดูกเป็นเนื้อเยื่อที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา เกิดกระบวนการที่ก่อให้เกิดความสมดุลระหว่างการสลายตัวที่เป็นการทำลาย (catabolism or bone resorption) และกระบวนการสังเคราะห์สาร เพื่อสร้างกระดูก (anabolism or bone formation)(35) Bone remodeling ในผู้ใหญ่ เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 5 - 10 ต่อปี โดยจะเกิดทั้งที่ cancellous bone ตรงบริเวณ trabecular surface และ cortical bone ที่ภายใน Harversian's system กระบวนการนี้เกิดขึ้นเพื่อซ่อมแซมส่วนของกระดูกที่สึกหรือเพื่อผลัดเปลี่ยนให้เกิดกระดูกใหม่ แข็งแรง ทนทาน และมีความยืดหยุ่นอยู่เสมอ นอกจากนี้แล้วกระบวนการยังรักษาสมดุลของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในร่างกายผ่านทางฮอร์โมนพาราไทรอยด์ วิตามินดีและฮอร์โมนแคลซิโทนิน (36) โดยกระบวนการ bone remodeling ประกอบด้วย 4 ระยะ คือ activation, resorption, reversal, formation activation เริ่มด้วยการชักนำ osteoclast precursors ให้เข้ามาในบริเวณที่จะเกิดการย่อยสลายกระดูก (bone resorption) หน้าที่นี้ถูกควบคุมโดย osteoclasts ซึ่งพัฒนามาจาก hemopoietic stem cells ชนิดเดียวกับที่จะพัฒนาไปเป็น monocyte และ macrophage โดยการกระตุ้นของ M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) ร่วมกับปัจจัยเฉพาะที่ ได้แก่ RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) interleukin-1, 6 (IL-1, IL-6), colony-stimulating factors (CSF-1), tumor necrosis factor (TNF), transforming growth factor b (TGF-b) และปัจจัยเกี่ยวข้องทั้ง ระบบ เช่น ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ วิตามินดีและฮอร์โมนแคลซิโทนินจะทำให้ hemopoietic stem cells เปลี่ยนแปลงไปเป็น osteoclast progenitor cells และต่อจากนี้จะพัฒนาไปเป็น preosteoclast, inactive osteoclast, และ active osteoclast ตามลำดับ osteoclast ที่พัฒนาเต็มที่แล้วจะมีความสามารถในการย่อยสลายกระดูก โดยใช้เอนไซม์ก่อให้เกิด Resorption pits ซึ่งกระบวนการนี้ใช้ระยะเวลาประมาณ 3 สัปดาห์ osteoclast ที่ทำหน้าที่แล้วจะตายไป (osteoclast apoptosis) และเกิดกระบวนการ Reversal โดยมีการส่งสัญญาณให้ osteoblasts เข้ามาแทนที่เกิดกระบวนการสร้างกระดูก (bone Formation) โดย osteoblasts จะสร้างส่วน bone matrix เช่น collagen osteocalcin และ osteopontin เป็นต้น ตามมาด้วยการเกิด mineralization ทำให้กลายเป็นกระดูกที่สมบูรณ์ในที่สุด osteoblast ที่ทำหน้าที่เสร็จจะกลายเป็น osteocyte ฝังตัวอยู่ในกระดูก และอีกส่วนจะกลายเป็น bone lining cell คลุมกระดูกไว้ กระบวนการทั้งหมดดังกล่าวข้างต้นเรียกว่า Bone remodeling ซึ่งจะเกิดควบคู่กันเสมอ ที่ตำแหน่งของ bone multicellular units ซึ่งประกอบด้วย osteoclasts, osteoblasts และ surrounding tissue (37) ดังรูปที่ 1 และถ้ามีปัจจัยใดก็ตามที่มารบกวนสมดุลของกระบวนการดังกล่าว จะส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระดูก เช่น กระดูกพรุน เป็นต้น



คำย่อ : Rank-L, receptor activator of nuclear factor- Kappa B ligand; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; PTH, parathyroid hormone; GH, growth hormone; BSAP, bone-specific alkaline phosphatase; PICP, procollagen I carboxyterminal propeptide; IGF, insulin-like growth factor; D-Pyr, urinary deoxypyridinoline; NTX, N-telopeptide; CTX, C-telopeptide (คัดลอกมาจาก Camacho PM. Pathogenesis. In: Pauline M. Camacho PDM, editor. Osteoporosis. 1 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 16-24)

### รูปที่ 1 แสดง Bone remodeling cycle

#### 1.5. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุนและกระดูกหัก (5, 6)

โครงสร้างของกระดูกประกอบด้วยสารคอลลาเจนและแร่ธาตุโดยเฉพาะแคลเซียม โดยปกติร่างกายสร้างและทำลายกระดูกตลอดเวลาโดยการควบคุมของระบบฮอร์โมนและเซลล์ที่เกี่ยวข้อง ดังนั้นถ้ากลไกการสร้างและทำลายกระดูกไม่สมดุลกัน ในผู้ที่มีภาวะกระดูกพรุนมีโอกาสที่จะเกิดภาวะกระดูกหักได้

ในแบบจำลองประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักใน 10 ปีข้างหน้า ของ WHO (FRAX model)(38) ได้นำปัจจัยเสี่ยงหลายชนิดมาพิจารณาประกอบการประเมิน ซึ่งมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่ไม่ขึ้นกับความหนาแน่นของมวลกระดูก ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ได้แก่

- Age (40-90 years)

- Gender
- Low body mass index
- Low femoral neck BMD
- Prior fragility fracture
- Parental history of Hip fracture
- Current tobacco smoking
- Long-term use of glucocorticoids ( $\geq 5$  mg/d of prednisolone for  $\geq 3$  month)
- Rheumatoid arthritis
- Other cause of secondary osteoporosis
- Alcohol intake (3 or more drinks/day)

#### 1.6. ผลของโรคกระดูกพรุนต่อการเกิดกระดูกหัก (26)

องค์การอนามัยโลก ได้รายงานว่าโรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญเป็นอันดับที่ 2 รองจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และจากการศึกษาพบว่าในผู้หญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงของการเสียชีวิตตลอดอายุขัย (lifetime risk of dying) จากกระดูกสะโพกหักเทียบเท่ากับมะเร็งเต้านม ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักได้หลายตำแหน่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระดูกสะโพก กระดูกสันหลังและกระดูกปลายแขน อย่างไรก็ตามการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆพบที่มีความสัมพันธ์กับความหนาแน่นของกระดูกที่ต่ำได้เช่นกัน ได้แก่ กระดูกต้นแขน กระดูกต้นขา กระดูกหน้าแข้ง ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านยังไม่จัดว่าเป็นกระดูกที่หักจากโรคกระดูกพรุน

ในปัจจุบันทราบกันดีว่าโรคกระดูกพรุนมีความสัมพันธ์กับอัตราการตาย โดยพบว่าความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลงทุก 1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (1SD) จะมีความเสี่ยงของการเสียชีวิตเพิ่มประมาณ 1.5 เท่า ซึ่งส่วนใหญ่สัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระดูกสะโพกหักและกระดูกสันหลังหัก นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการตายจะเพิ่มสูงตั้งแต่ระยะแรก หลังจากนั้นจะค่อยๆลดลงแต่ยังคงสูงกว่าประชากรปกติในกลุ่มอายุเดียวกัน ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 2

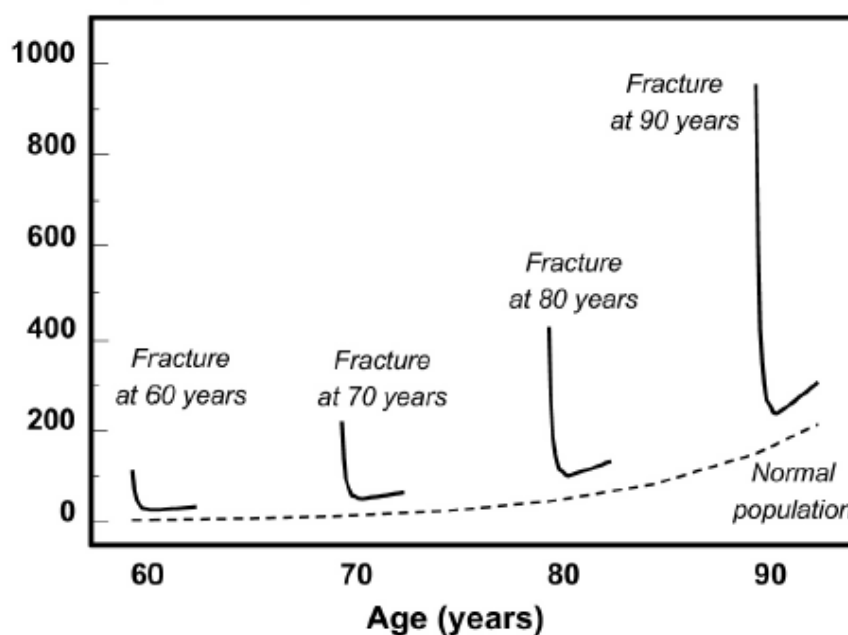


Relative risk of death after fracture at the sites shown in men and women from Sweden compared with that of the Swedish general population, by age (years)

Year after fracture	Spine		Hip		Shoulder		Forearm	
	Age 60	Age 80	Age 60	Age 80	Age 60	Age 80	Age 60	Age 80
<b>Men</b>								
0	13.4	3.9	11.6	3.1	4.7	3.7	1.1 <sup>a</sup>	0.9 <sup>a</sup>
1	10.7	3.2	10.2	3.7	4.0	3.2	1.1 <sup>a</sup>	0.9 <sup>a</sup>
2	8.5	2.5	8.8	3.3	3.4	2.8	1.1 <sup>a</sup>	0.9 <sup>a</sup>
3	6.8	2.0	7.7	2.9	2.9	2.4	1.2 <sup>a</sup>	1.0 <sup>a</sup>
4	5.4	1.6	6.7	2.5	2.5	2.0	1.2 <sup>a</sup>	1.0 <sup>a</sup>
5	4.3	1.3	5.8	2.2	2.1 <sup>a</sup>	1.8 <sup>a</sup>	1.2 <sup>a</sup>	1.0 <sup>a</sup>
<b>Women</b>								
0	12.9	3.4	10.4	3.4	3.1	2.2	1.8	1.3 <sup>a</sup>
1	10.3	2.7	9.1	3.0	2.7	1.9	1.8	1.3
2	8.3	2.1	8.0	2.5	2.3	1.6	1.8	1.3
3	6.6	1.7	7.0	2.2	2.0	1.3 <sup>a</sup>	1.8	1.3
4	5.3	1.3	6.2	1.9	1.7 <sup>a</sup>	1.1 <sup>a</sup>	1.9	1.3 <sup>a</sup>
5	4.3	1.0 <sup>a</sup>	5.4	1.6	1.4 <sup>a</sup>	0.9 <sup>a</sup>	1.9	1.2 <sup>a</sup>

ตารางที่ 2 แสดงอัตราการตายหลังเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆในผู้ชายและผู้หญิงชาวสวีเดน (39)

Mortality (rate/1000)



รูปที่ 2 แสดงอัตราการตายหลังเกิดกระดูกหักโรคกระดูกพรุนตามอายุ (40)

### 1.7. คำแนะนำในการป้องกันภาวะกระดูกพรุน

มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย (พ.ศ. 2553) ได้แนะนำการป้องกันโรคกระดูกพรุนและการหักล้ม ด้วยวิธีการส่งเสริมพฤติกรรมสุขภาพ ได้แก่ งดสูบบุหรี่ กาแฟหรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน อาหารเค็มจัดและมีโปรตีนสูง ไม่ดื่มสุราเกินขนาด ปรับวิถีชีวิตให้มีกิจกรรมการเคลื่อนไหวทางกายควบคุมโรคเรื้อรัง ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน และระมัดระวังการใช้ยา

ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน เสริมสร้างมวลกระดูกให้สูงสุดตั้งแต่เยาว์วัย ป้องกันหรือชะลอการสูญเสียมวลกระดูกเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ป้องกันการหกล้ม โดยการปรับสภาพแวดล้อมและเสริมสร้างสุขภาพ เพื่อความแข็งแรงและสมดุลของร่างกาย

### 1.8. คำแนะนำทั่วไปในผู้ที่มีภาวะกระดูกพรุนและเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกหัก (6)

การรักษาภาวะกระดูกพรุนจำเป็นต้องอาศัยหลายวิธีเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักประกอบด้วย

- การได้รับแร่ธาตุแคลเซียมและวิตามินดีอย่างเพียงพอ โดยชายและหญิงที่จัดอยู่ในภาวะ premenopausal ควรได้รับแคลเซียมอย่างน้อย 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือน ควรได้รับแคลเซียม 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งแร่ธาตุดังกล่าวได้จากอาหารและการรับประทานแคลเซียมเสริม สำหรับวิตามินดี มีข้อแนะนำสำหรับชายและหญิงที่จัดอยู่ในภาวะ premenopausal ว่าควรได้รับ 400-600 หน่วยสากลต่อวัน สำหรับชายที่อายุมากกว่า 70 ปี และหญิงวัยหมดประจำเดือนควรได้รับ 800 หน่วยสากลต่อวัน (ได้จากอาหารและการรับประทานวิตามินดีเสริม) โดยมีข้อแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญเพิ่มเติมสำหรับผู้ที่มีภาวะกระดูกพรุนให้มีการรับประทานวิตามินดีเสริม (vitamin D supplement) 400 หน่วยสากลต่อวัน
- ได้รับสารโปรตีนอย่างเพียงพอ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีกระดูกหักแล้วการออกกำลังกายเพื่อให้กล้ามเนื้อแข็งแรง (balance and strengthening exercises และ regular weight-bearing)
- หยุดสูบบุหรี่
- งดดื่มแอลกอฮอล์ จำกัดเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของคาเฟอีน และเกลือ
- การป้องกันการหกล้ม เช่น มองภาพไม่ชัด พื้นไม่เรียบ
- การใช้ยาในกลุ่ม Glucocorticosteroid, Heparin, Vitamin A, Antiepileptic drug ควรปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาการใช้ว่าสามารถลดขนาดหรือหยุดใช้ยาได้หรือไม่

## 2. แนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุน

วัตถุประสงค์หลักของการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ การลดโอกาสหรือความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆของร่างกาย ลดการสูญเสียมวลกระดูกหรือเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก เพื่อให้กระดูกแข็งแรง ลดอาการปวดจากการเกิดกระดูกหักหรือกระดูกผิดรูป ส่งเสริมการเคลื่อนไหวส่วนต่างๆของร่างกายให้เป็นปกติ ลดการพึ่งพาผู้อื่นและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การ

ป้องกันโดยการไม่ใช้ยา (non-pharmacologic management) และการป้องกันโดยการใช้ยา (pharmacologic management)

## 2.1. การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacologic treatment) (41)

### 2.1.1 การได้รับปริมาณแคลเซียมที่เพียงพอ

แหล่งอาหารที่ดีของแคลเซียมได้แก่ นมและผลิตภัณฑ์จากนม ซึ่งจะได้แคลเซียมทั้งในด้านปริมาณและคุณภาพ ร่างกายสามารถดูดซึมแคลเซียมจากนมได้ดีกว่าอาหารชนิดอื่น ผักบางชนิดโดยเฉพาะผักใบสีเขียวเข้มจะมีแคลเซียมในปริมาณปานกลาง แต่ร่างกายสามารถดูดซึมแคลเซียมไปใช้ประโยชน์ได้ดี องค์กร The Recommended Dietary Allowance (RDA) แนะนำให้ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนให้ได้รับแคลเซียมประมาณ 1200 มิลลิกรัมต่อวัน ของอาหารที่รับประทานและแคลเซียมเสริมที่ให้เพิ่มเข้าไป ส่วนในหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนหรือในผู้ชายทั่วไปแนะนำให้ได้รับแคลเซียมประมาณ 1000 มิลลิกรัมต่อวัน น่าจะเพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย

### 2.1.2 การได้รับวิตามินดีที่เพียงพอ

วิตามินดีและแคลเซียมมีความสำคัญต่อภาวะความสมดุลของระบบกระดูกของร่างกาย โดยที่วิตามินดีจะช่วยทำให้ร่างกายสามารถดูดซึมแร่ธาตุแคลเซียมได้ดีขึ้นในบริเวณลำไส้เล็กซึ่งเป็นแร่ธาตุที่มีความสำคัญต่อการสร้างกระดูกรวมถึงยังช่วยเสริมสร้างการทำหน้าที่ของกล้ามเนื้อให้ดีขึ้น ภาวะที่มีระดับของวิตามินดีในร่างกายต่ำ จะส่งผลให้มีการดูดซึมแคลเซียมได้ลดลง ทำให้ร่างกายขาดแคลเซียม ส่งผลกระตุ้นให้ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (Parathyroid hormone) สูงขึ้น เพื่อกระตุ้นให้เกิดกระบวนการการสลายกระดูก (Bone resorption) เพื่อให้มีปริมาณแคลเซียมในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น

การได้รับวิตามินดีที่เพียงพอจะช่วยป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุน การเกิดกระดูกหัก และการหกล้ม. การได้รับวิตามินดีวันละ 400-800 IU เป็นปริมาณที่เพียงพอต่อการป้องกันการขาดวิตามินดี ซึ่งการได้รับวิตามินดีดังกล่าวอาจได้รับจากอาหาร จากการสัมผัสแสงแดด หรือได้รับจากการเสริมวิตามินดี

องค์กร The Recommended Dietary Allowance (RDA) แนะนำให้เด็กที่อายุ 1 – 18 ปีและคนวัยผู้ใหญ่จนกระทั่งถึงอายุ 70 ปีขึ้นไป ให้ได้รับวิตามินดี 600 IU (15 mg) ต่อวัน ส่วนผู้สูงอายุที่อายุ 71 ปีขึ้นไปให้ได้รับวิตามินดี 800 IU (20 mg) ต่อวัน ส่วนผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะวิตามินดีต่ำ (low serum 25-hydroxyvitamin D) รับประทานได้น้อย ไม่ค่อยได้รับแสงแดดอาจพิจารณาให้วิตามินดีเสริมในปริมาณที่มากกว่านี้หรือเจาะตรวจหาระดับวิตามินดีในร่างกาย serum 25-hydroxyvitamin D เป็นระยะได้



Bischoff-Ferrari HA และคณะ ในปี ค.ศ. 2005(42) ในการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการให้วิตามินดีเสริมเพียงอย่างเดียวทั้งชนิดดั้งเดิม (native) และอนุพันธ์ (analogs) ไม่สามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกหักที่ตำแหน่งใดๆ ได้ ในขณะที่การให้วิตามินดีขนาด 700-800 IU ต่อวัน ร่วมกับแคลเซียมจะลดอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพก และกระดูกที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (non-vertebral fracture) ได้(42) นอกจากนี้ Bischoff-Ferrari HA และคณะ ในปี 2006(43) มีการศึกษาแบบ meta-analysis ที่พบว่าการให้วิตามินดีขนาด 700 IU ต่อวัน ร่วมกับแคลเซียม 500 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดการเกิดหกล้มในผู้สูงอายุได้

2.1.3 การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่เสี่ยงต่อการเป็นโรคกระดูกพรุน  
การลดเล็ดพฤติกรรมเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนต่างๆ โดยพยายามปฏิบัติตัวดังต่อไปนี้

- งดสูบบุหรี่ จากการศึกษาของ Ward KD, Klesges RC. และคณะ(44) พบว่าการสูบบุหรี่สัมพันธ์กับการลดลงของมวลกระดูก (BMD) และเพิ่มอัตราของการเกิดกระดูกหัก
- งดดื่มกาแฟหรือเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของคาเฟอีน
- หลีกเลี่ยงอาหารเค็มจัดและมีโปรตีนสูง
- ปรับวิถีชีวิตให้มีกิจกรรมการเคลื่อนไหวทางกาย (physical activities)
- ควบคุมโรคเรื้อรังที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน
- ระมัดระวังการใช้ยาที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน เช่น ยาในกลุ่ม Glucocorticoids และ Anticonvulsants

#### 2.1.4 การออกกำลังกาย (41)

การออกกำลังกายควรจะแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุน เนื่องจากมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าการออกกำลังกายช่วยลดการสูญเสียมวลกระดูก การออกกำลังกายยังช่วยทำให้สุขภาพโดยรวมดีขึ้น แข็งแรง เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ช่วยการทรงตัว และลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก อย่างไรก็ตามหลักฐานปรากฏเด่นชัดในผู้หญิงทั้งวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือน ในขณะที่ในผู้ชายยังมีหลักฐานไม่ชัดเจนการออกกำลังกายชนิดที่มีการแบกรับน้ำหนักที่เหมาะสม (appropriate weight-bearing exercise), high impact aerobic exercise และการออกกำลังกายที่ออกแรงต้าน (resistance exercise) จะช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกในผู้หญิงได้

#### 2.1.5 การป้องกันการหกล้ม

ผู้สูงอายุทุกรายควรได้รับการประเมินความเสี่ยงต่อการหกล้ม โดยซักประวัติการหกล้มใน 1 ปีที่ผ่านมา ความถี่ของการหกล้ม ลักษณะของการหกล้มผู้สูงอายุที่หกล้มจะต้องได้รับการประเมิน/ตรวจ ท่าเดิน การทรงตัวของร่างกาย รวมทั้งหาสาเหตุของความผิดปกติของผู้สูงอายุที่หกล้ม

ล้มจนเกิดกระดูกหักจะต้องหาสาเหตุของการหักล้ม ประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักในอนาคต แก้ไขและให้การรักษาสาเหตุ และควรมีโปรแกรมสำหรับป้องกันการหักล้ม

## 2.2. การรักษาโดยใช้ยา (pharmacologic treatment)

ในปัจจุบัน นอกเหนือจากการได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริมแล้ว มียาหลายกลุ่มที่มีประสิทธิผลในการรักษาโรคกระดูกพรุน สำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) 2010(45) แนะนำให้ใช้ Alendronate, Risedronate, Zoledronate หรือ Denosumab เป็น first line of therapy ยาทางเลือกได้แก่ Ibandronate เป็น second-line agent, Raloxifene เป็น second-or third-line agent , Calcitonin เป็น the last line of therapy, Teriparatide สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูงมากหรือผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาด้วย Bisphosphonate นอกจากนี้ไม่แนะนำให้ใช้ combination therapy

มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2553 (46) แนะนำใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเป็นรายๆ โดยยาในกลุ่ม Bisphosphonates (Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Zoledronate จัดเป็นยาลำดับแรกสำหรับการรักษา

โดยยาในกลุ่ม Bisphosphonate แพทย์ผู้สั่งอาจพิจารณาเลือกใช้โดยประเมินถึงประโยชน์และความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละรายมีผลทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นแตกต่างกัน เนื่องจากสามารถลดการสลายของกระดูกและลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และกระดูกตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่สันหลัง (non-vertebral fracture) ซึ่งยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ Alendronate, Risedronate, Etidronate , Ibandronate และ Zoledronate ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 รูปแบบยารักษาภาวะกระดูกพรุนที่มีการขึ้นทะเบียน (8, 47)

ยา	รูปแบบ	ขนาด
กลุ่ม Bisphosphonates		
Alendronate	รับประทาน	10 มก. ต่อวัน หรือ 70 มก.ต่อสัปดาห์
Risedronate	รับประทาน	5 มก. ต่อวัน หรือ 35 มก.ต่อสัปดาห์
Etidronate	รับประทาน	400 มก.ต่อวัน เป็นระยะเวลา 14 วัน, 3 month cycle
Ibandronate	รับประทาน	2.5 มก.ต่อวัน หรือ 150 มก.ต่อเดือน, นิดเดือนละ 1 ครั้ง
	ฉีดแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ	3 มก. ฉีดแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 3 เดือน
Zoledronate	ฉีดแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ	5 มก. Infusion over 15 minute, นิดปีละ 1 ครั้ง
กลุ่ม Strontium ranelate	รับประทาน	2 ก. ละลายในน้ำเปล่า 1 แก้ว ดื่มก่อนนอน

กลุ่ม SERM Raloxifene	รับประทาน	60 มก.ต่อวัน
กลุ่ม Anabolic agents Estrogen therapy Conjugate estrogen	รับประทาน	วันละ 0.3 มก. ต่อเนื่อง หรือเป็นรอบให้ยา 25 วัน และหยุดยา 5 วัน
กลุ่ม Calcitonin Calcitonin	ฉีดพ่นเข้าทางช่องจมูก	200 units (one spray) into one nostril daily
กลุ่ม Estrogens Teriparatide (PTH 1-34)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	20 microgram/day, with a maximum duration of treatment of 24 months.
กลุ่ม Human monoclonal antibody PTH (1-84) (human recombinant)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	postmenopausal women at high risk of fractures 100 microgram/day subcutaneous injection, with a maximum duration of treatment of 24 months.
Denosumab	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	60 มก. ทุก 6 เดือน

### 2.2.1 ยาในกลุ่ม Bisphosphonate (48)

เป็น antiresorptive agent ที่มีประสิทธิภาพสูงลดการสร้างและการทำงานของ osteoclast และเร่งให้มีการทำลายตนเอง (apoptosis) ของ osteoclast ยาที่มีโครงสร้างคล้ายกับ pyrophosphate โดยจะจับกับ hydroxyapatite crystal ที่กระดูกมีฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกเป็นหลัก โดยยับยั้งการทำงานของเซลล์ osteoclast และทำให้เกิด apoptosis ของ osteoclast

ยาในกลุ่ม Bisphosphonate มีลักษณะ side chain 2 ตำแหน่ง (R1 และ R2) ซึ่ง R1 มักจะเป็น H, OH และ R2 เป็นสูตรโครงสร้างต่าง ๆ กัน ทำให้ potency ของยาต่างกัน เนื่องจากเป็นกลุ่ม phosphonate 2 ข้าง oral bioavailability จึงต่ำประมาณร้อยละ 0.6 ทำให้การดูดซึมได้ลำบาก การบริหารยาที่ดีจึงต้องรับประทานขณะท้องว่าง ก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง และหลังรับประทานยาต้องไม่นอนอย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อช่วยการดูดซึมยา และป้องกันการย้อนยากลับสู่หลอดอาหาร ทำให้เกิดหลอดอาหารอักเสบได้

#### การแบ่งชนิดของ Bisphosphonate (26, 49, 50)

การแบ่งชนิดของ Bisphosphonate สามารถแบ่งได้ดังนี้

##### 1. แบ่งตามส่วนประกอบของไนโตรเจน

- กลุ่ม non-nitrogen-containing bisphosphonate เช่น etidronate จะถูกเปลี่ยนเป็น cytotoxic ATP-bisphosphonate analog กลุ่ม non-nitrogen-containing bisphosphonate เช่น etidronate จะถูกเปลี่ยนเป็น cytotoxic ATP-bisphosphonate analog
- กลุ่ม nitrogen-containing bisphosphonates เช่น Alendronate Risedronate, ibandronate และ zoledronate จะยับยั้ง mevalonic acid pathway และเอนไซม์ farnesyl pyrophosphatase ส่งผลให้ลด osteoclastic activity และลดอัตรา bone remodeling ทำให้ลด bone formation และ preservation bone architecture, bone mineral density

## 2. แบ่งตามความแรงในการยับยั้งการสลายกระดูกและระยะเวลาที่ถูกสังเคราะห์

- Bisphosphonate รุ่นที่ 1 ได้แก่ Etidronate และ Clodronate ส่วนใหญ่จะใช้กับ cancer
- Bisphosphonate รุ่นที่ 2 ได้แก่ Alendronate, Tiludronate และ Pamidronate
- Bisphosphonate รุ่นที่ 3 ได้แก่ Risedronate, Ibandronate และ Zoledronate

ความแตกต่างของความแรงในการยับยั้งการสลายกระดูก เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของสาย R2 และเนื่องจากการพัฒนาในปัจจุบัน โดยส่วนใหญ่จะเป็นการผลิตยา Bisphosphonate ในกลุ่มที่มีไนโตรเจนเป็นส่วนประกอบทำให้ยาในระยะหลังมีความแรงในการยับยั้งการสลายกระดูกเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงความแรงในการยับยั้งการสลายกระดูกของยา Bisphosphonate

รุ่น	ยา	ความแรงในการยับยั้งการสลายกระดูกของยา
รุ่นที่ 1	Etidronate	1
	Clodronate	10
รุ่นที่ 2	Tiludronate	10
	Pamidronate	100
	Alendronate	100 - 1000
รุ่นที่ 3	Risedronate	1000 – 10000
	Ibandronate	1000 – 10000

	Zoledronate	$\geq 10000$
--	-------------	--------------

### กลไกการออกฤทธิ์(49)

Bisphosphonate มีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญ 2 ประการ ได้แก่ การออกฤทธิ์ที่แร่ธาตุของกระดูก (Bone mineral effect) และการออกฤทธิ์ที่เซลล์ของกระดูก (Cellular effect)

การออกฤทธิ์ที่แร่ธาตุของกระดูก (Bone mineral effect)

Bisphosphonate ออกฤทธิ์โดยการจับกับผลึก hydroxyapatite ที่กระดูก และเมื่อยาจับผลึก hydroxyapatite แล้วจะส่งผลกระทบต่อกระดูกดังนี้

- ทำให้เกิดการยับยั้งการตกตะกอนของแคลเซียมฟอสเฟต ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผลึก hydroxyapatite
- ชะลอการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของผลึก hydroxyapatite จากลักษณะ amorphous เป็น crystalline
- ยับยั้งการรวมตัวกัน (aggregation) และยับยั้งการสลายตัวของผลึก hydroxyapatite

โดยโครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างกันของ Bisphosphonate ส่งผลกระทบต่อความสามารถในการจับ (Binding affinity) กับผลึก hydroxyapatite

การออกฤทธิ์ที่เซลล์ของกระดูก (Cellular effect)

Bisphosphonate จะออกฤทธิ์ที่เซลล์ osteoclast เป็นหลัก นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ที่เซลล์ต้นกำเนิด osteoclast (osteoclast precursor) รวมทั้งมีผลต่อเซลล์ osteoblast และเซลล์ osteoclast ดังนี้

- ผลของ Bisphosphonate ต่อเซลล์ osteoclast เมื่อ Bisphosphonate เข้าสู่กระดูกส่วนใหญ่จะอยู่หนาแน่นบริเวณพื้นผิวของกระดูก อย่างไรก็ตามขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของ Bisphosphonate แต่ชนิดด้วย ทั้งนี้เนื่องจากกระบวนการปรับแต่งกระดูก (bone remodeling) มักเกิดขึ้นมากบริเวณพื้นผิวของกระดูก โดยพบว่าขณะเกิดกระบวนการสลายกระดูก (bone resorption) ภาวะกรดที่เกิดขึ้นบริเวณหลุมที่เกิดการย่อยสลายกระดูก (resorption lacunar) จะทำให้เกิด Bisphosphonate แยกตัวและถูกปล่อยออกมาจากผลึก hydroxyapatite หลังจากนั้น Bisphosphonate จะมาอยู่บริเวณที่เกิดการสลายกระดูกและเข้าไปในเซลล์ osteoclast โดยกระบวนการ endocytosis โดยอยู่ใน vesicle และพบว่าภาวะกรดที่เกิดขึ้นยังส่งผลกระทบต่อเคลื่อนที่ของ Bisphosphonate ภายในเซลล์ โดยจะเคลื่อนที่จาก vesicle ไปยัง cytosol ซึ่งทำให้เกิดผลทางชีวเคมีต่อเซลล์ ซึ่งการออกฤทธิ์ของ Bisphosphonate ภายหลังจากเข้าไปภายในเซลล์ osteoclast จะมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของ Bisphosphonate



### Pharmacokinetics (49, 50)

Bisphosphonate ในรูปแบบรับประทาน มี plasma half life ในเลือดสั้นประมาณ 2 ชั่วโมง และมี binding กับ plasma protein ต่างกันในแต่ละชนิด แล้วพาแคลเซียมในเลือดไปที่กระดูก ประมาณ 50-60% ไปอยู่ในบริเวณที่มี bone remodeling และกลไกคือ osteoclast กิน Bisphosphonate ทำให้ cell แตก (apoptosis) อีก 50% จะถูกขับถ่ายออกทางไต เซลล์ที่มีผลรองลงมา ได้แก่ macrophage, osteoclast progenitor, osteoblast, squamous cell จึงค่อยเข้าไปในกระดูกนาน เช่น Alendronate 10 ปี Risedronate 480 ชั่วโมง หลังการให้ยา 5 วัน ระดับแคลเซียมในเลือดจะลดลง ถ้าหยุดยาจะมี rebound effect ได้ ลดการขับ urine calcium ลด C-telopeptide (bone resorption) และอาจเพิ่มระดับของ parathyroid hormone ใน 1 เดือน ของการรักษา

### 3. ประสิทธิภาพของกลุ่มยา Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุน

ยากลุ่ม Bisphosphonate เป็นยากลุ่มที่แนะนำให้เป็ดยากลุ่มแรกในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนถ้าไม่มีข้อห้ามใช้ เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้ดี ลดการเกิดกระดูกหักและมีผลข้างเคียงจากการรักษาค่อนข้างน้อย โดยเฉพาะการรักษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน เนื่องจาก Bisphosphonate มีการศึกษาอย่างมากมายทั้งระยะก่อนคลินิกและคลินิก ได้มีการนำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนมาเป็นระยะเวลาเวลานานในประชากรกลุ่มต่างๆ จึงขอรวบรวมผลการศึกษาทางคลินิกบางส่วนของ Bisphosphonate ชนิดต่างๆ ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ซึ่งเป็นประชากรกลุ่มที่ได้รับผลกระทบจากโรคกระดูกพรุนมากที่สุด โดยนำเสนอการศึกษาต่างๆดังนี้

#### • Alendronate

ปัจจุบันพบว่า Alendronate มีประสิทธิภาพในการใช้ทั้งป้องกันและการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน โดยพบว่าขนาดของยาที่ใช้ในการป้องกันโรคกระดูกพรุนจะเป็นแค่ครึ่งหนึ่งของขนาดยาที่ใช้ในการรักษา โดยขนาดที่แนะนำคือ 5 มิลลิกรัมต่อวันหรือ 35 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (5 mg/day or 35 mg/week)

การศึกษาของ Liberman U และคณะ(51) ในปี ค.ศ. 1995 ทำการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนผลจากการตรวจความหนาแน่นกระดูกสันหลังส่วนเอวที่มีค่า T-score ต่ำกว่า -2.5 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จำนวน 994 ราย อายุเฉลี่ย 64 ปี และมีระยะเวลาหมดประจำเดือนตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป โดยการให้ Alendronate ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 3 ปี และขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 2 ปี และเปลี่ยนให้เป็นขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในปีที่ 3 ทั้งนี้เนื่องจากขณะทำการศึกษามีการศึกษาอื่นที่พบว่าขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นขนาดที่มากเกินความจำเป็นในการรักษา(52) ผลการศึกษาพบว่า Alendronate ทั้ง 3

ขนาดสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้ทุกตำแหน่ง โดยขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน เพิ่มได้มากกว่าขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยที่ระยะเวลา 3 ปี Alendronate ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน เพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอว กระดูกคอสะโพก และกระดูกสะโพกส่วน trochanter มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 8.8, 5.9 และ 7.8 ตามลำดับ และเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลา 3 ปี ในขณะที่กลุ่มที่ได้ขนาด 5 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน (ต่อมาเปลี่ยนเป็น 5 มิลลิกรัม) ไม่พบการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอว กระดูกคอสะโพก และกระดูกทั้งตัว (total body BMD) ในปีที่ 3 ของการรักษา สำหรับประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักพบว่า Alendronate สามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 48 (relative risk, RR 0.52, 95% CI 0.28 - 0.95) ซึ่งมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างจากยาหลอกในการลดการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) (relative risk, RR 0.79, 95% CI 0.52 - 1.22)

Black DM และคณะ (11, 53) ในปี ค.ศ. 1996 ทำการศึกษา Fracture Intervention Trial (FIT) เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดของ Alendronate โดยแบ่งย่อยเป็น 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำและเคยเกิดกระดูกสันหลังหักมาก่อน (FIT1) และไม่เคยเกิดกระดูกสันหลังหักมาก่อน (FIT2)

การศึกษา FIT1 (11) เป็นการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความหนาแน่นของคอสะโพก (femoral neck) ต่ำกว่า 0.68 กรัมต่อตารางเซนติเมตร หรือ T-score ต่ำกว่า -2.1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเกิดกระดูกสันหลังหักอย่างน้อย 1 ครั้ง มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 2,027 ราย อายุระหว่าง 55-81 ปี โดยเริ่มต้นให้การรักษาด้วย Alendronate ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันเทียบกับยาหลอก แต่ในระหว่างการศึกษามีการศึกษาอื่นที่พบว่า Alendronate ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน เพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกได้ดีกว่า Alendronate ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่พบอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน (51) จึงทำให้ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้การรักษาด้วย Alendronate ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันในตอนแรกได้รับขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันแทน ที่ระยะเวลา 2 ปี และทำการประเมินผลการศึกษาที่ระยะเวลา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ Alendronate มีความหนาแน่นของกระดูกที่ตำแหน่งต่างๆมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยที่ระยะเวลา 3 ปี กลุ่มที่ได้ Alendronate เพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอว กระดูกคอสะโพก กระดูกสะโพกส่วน trochanter กระดูกปลายแขนและกระดูกทั้งตัว มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 6.2-6.8, 4.7, 4.1, 6.1, 1.6 และ 1.8 ตามลำดับ สำหรับประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก พบว่า Alendronate สามารถอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักจากการตรวจภาพรังสีเอกซ์ (morphometric หรือ radiographic vertebral fracture) และกระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก (clinical vertebral

fracture) ได้ผลดีมาก รวมทั้งสามารถเกิดการเกิดกระดูกสะโพกและกระดูกปลายแขนหักได้ อย่างไรก็ตามสำหรับกระดูกที่ตำแหน่งอื่นๆนอกเหนือจากกระดูกสันหลังไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและการศึกษานี้พบว่า Alendronate สามารถป้องกันการลดของส่วนสูงมากกว่ายาหลอก

การศึกษา FIT2 (53) เป็นการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนด้วยเกณฑ์การศึกษาเดียวกับ FIT1 แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่เคยเกิดกระดูกสันหลังหักมาก่อน มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 4,432 ราย อายุระหว่าง 54 – 81 ปี และมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา Alendronate เช่นเดียวกับการศึกษาเดียวกับ FIT1 โดยทำการประเมินผลการศึกษาที่ 4 ปี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Alendronate มีความหนาแน่นของกระดูกที่ตำแหน่งต่างๆมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยที่ระยะเวลา 4 ปี กลุ่มที่ได้รับ Alendronate ความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอว กระดูกสะโพกรวม กระดูกคอสะโพก กระดูกสะโพกส่วน trochanter กระดูกปลายแขนและกระดูกทั้งตัวมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 6.8-7.1, 5.0, 4.6, 6.8, 3.1 และ 2.0 ตามลำดับ สำหรับประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก พบว่า Alendronate สามารถอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักจากการตรวจภาพรังสีเอกซ์เรย์ได้ร้อยละ 44 (relative risk, RR 0.56 , 95% CI 0.39 - 0.80) แต่ไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในการป้องกันการหักที่กระดูกสะโพก กระดูกปลายแขน และกระดูกตำแหน่งอื่นๆนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง นอกจากนี้ยังพบว่าการศึกษานี้พบว่า Alendronate สามารถป้องกันการลดของส่วนสูงมากกว่ายาหลอกเช่นเดียวกับ FIT1

Cranney A และคณะ (12) ในปี 2002 ได้รวบรวมการศึกษาที่เป็น RCT 11 การศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน รวม 12,855 คน ที่ได้รับการรักษาด้วย Alendronate อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 1 ปี เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาต่อการลดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ ผลการศึกษาพบว่าการรักษาด้วย Alendronate ขนาดตั้งแต่ 5 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป สามารถลดการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 48 (RR 0.52, 95% CI 0.43-0.65) และขนาดตั้งแต่ 10 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป สามารถลดการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆได้ร้อยละ 49 (RR 0.51, 95% CI 0.383-0.69)

#### • Clodronate

McCloskey และคณะ (54) ในปี ค.ศ. 2004 ได้ทำการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 593 ราย ทั้งในผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนจากภาวะหมดประจำเดือนและจากสาเหตุอื่นๆ โดยการให้ Clodronate ขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวันเทียบกับยาหลอก ทำการติดตาม 3 ปี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Clodronate สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มร้อยละ 4 และยังรักษาระดับความหนาแน่นของกระดูกไว้



ได้มากกว่ายาหลอก สำหรับประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักพบว่า Clodronate ลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยลดได้ร้อยละ 46 (RR 0.54 , 95% CI 0.37 - 0.80) และสามารถลดได้ทั้งโรคกระดูกพรุนจากภาวะหมดประจำเดือน (RR 0.63 , 95% CI 0.40 - 0.98) และจากสาเหตุอื่นๆ (RR 0.35 , 95% CI 0.16 - 0.76) นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ตั้งแต่ปีแรกของการรักษา (RR 0.43 , 95% CI 0.20 - 0.92) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างจากยาหลอกในการลดการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง รวมทั้งไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่างจากยาหลอก

- Etidronate

Storm T และคณะ (55) ในปี ค.ศ. 1990 ได้ทำการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับยา Etidronate 400 มิลลิกรัมต่อวัน อายุระหว่าง 56 – 75 ปี พบว่าภายหลังจากได้รับยา Etidronate เป็นเวลา 2 ปี สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวได้ร้อยละ 4-5 แต่ไม่พบความแตกต่างจากยาหลอก

- Ibandronate

Chesnut CH และคณะ (56) ในปี ค.ศ. 2004 ได้ทำการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปี ที่เคยเกิดกระดูกสันหลังหักร่วมกับมีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวต่ำ (T-score ต่ำกว่า -2 แต่มากกว่า -5 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่กระดูกสันหลังระดับที่ 1 – 4 อย่างน้อย 1 ระดับ) มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจาก 73 สถาบัน ในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรป จำนวน 2,946 ราย และมีอายุระหว่าง 55 - 80 ปี ทำการสุ่มให้การรักษาด้วย Ibandronate ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวันหรือ 20 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ติดต่อกันนาน 12 ครั้งทุก 3 เดือน เทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 3 ปี กลุ่มที่ได้รับ Ibandronate ทั้ง 2 แบบ มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอว กระดูกคอสะโพก และกระดูกสะโพกส่วน trochanter มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยเพิ่มขึ้นร้อยละ 6.5 และ 5.7 , 3.4 และ 2.9 , 2.8 และ 2.4 , 5.5 และ 5.2 ตามลำดับ สำหรับประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักเมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปีพบว่า Ibandronate ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักจากภาพรังสีเอ็กซ์ได้ร้อยละ 62 (relative risk, RR 0.38 , 95% CI 0.25 - 0.59) ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบวันละครั้งลดได้ร้อยละ 50 (relative risk, RR 0.50 , 95% CI 0.34 - 0.74) นอกจากนี้ยังสามารถอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิกได้ร้อยละ 49 สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาทุกวันและร้อยละ 48 สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาวันเว้นวัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่า Ibandronate ไม่สามารถการหักของกระดูกสะโพกและกระดูกตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังได้เมื่อวิเคราะห์จากผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด แต่เมื่อวิเคราะห์เฉพาะผู้ที่มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวต่ำ

(T-score ต่ำกว่า -3 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) พบว่าการให้ Ibandronate ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังได้ร้อยละ 69 แต่ไม่พบการลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาแบบเว้นระยะ

Reginster JY และคณะ (57) ในปี ค.ศ. 2006 ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย Ibandronate เดือนละ 1 ครั้ง กับการรักษาแบบต่อเนื่องทุกวัน (non-inferiority trail) โดยดูการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของกระดูก ค่าทางชีวเคมีของการหมุนเวียนกระดูก และความปลอดภัย ทำการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปีที่มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวต่ำ (T-score ต่ำกว่า -2 แต่มากกว่า -5 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) จำนวน 1,609 ราย อายุระหว่าง 55 - 80 ปี ทำการสุ่มให้การรักษาด้วย Ibandronate 4 แบบ ได้แก่ รับประทานขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับประทานทุกวัน รับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม 2 วัน ติดต่อกันเดือนละ 1 ครั้ง รับประทานขนาด 100 มิลลิกรัมเดือนละ 1 ครั้ง หรือรับประทานขนาด 150 มิลลิกรัมเดือนละ 1 ครั้ง ติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 1 ปี ความหนาแน่นกระดูกสันหลังส่วนเอวทั้ง 4 กลุ่มเพิ่มขึ้นโดยเพิ่มขึ้นร้อยละ 3.9,4.3,4.1 และ 4.9 ตามลำดับ และเพิ่มมากขึ้นกว่าก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อติดตามจนครบ 2 ปี พบว่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 5.0,5.3,5.6 และ 6.6 ตามลำดับ สำหรับความหนาแน่นกระดูกสะโพกรวม กระดูกคอสะโพกและกระดูกสะโพกส่วน trochanter พบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ซึ่งจะเห็นได้ว่า Ibandronate ขนาด 150 มิลลิกรัมเดือนละ 1 ครั้ง จะสามารถเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกได้ดีที่สุด และมากกว่าขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างมีนัยสำคัญ ด้านความปลอดภัยในการใช้ขนาดต่างกันพบว่า ผลต่อระบบทางเดินอาหารไม่มีความแตกต่างกัน กลุ่มที่ได้รับยาเดือนละครั้งมีอุบัติการณ์คล้ายไข้หวัดใหญ่ (influenza-like symptoms) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทุกวัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการรับประทานยาครั้งแรก

- Risedronate

Harris ST และคณะ (58) ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เคยเกิดกระดูกสันหลังหักอย่างน้อย 2 ตำแหน่งขึ้นไปหรือเกิดกระดูกสันหลังหัก 1 ตำแหน่งร่วมกับมีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอว (T-score ต่ำกว่า -2 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) จำนวน 2,458 ราย และมีอายุน้อยกว่า 85 ปี โดยเริ่มต้นให้การรักษาด้วย Risedronate ขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอก แต่ในระหว่างการศึกษาพบว่ามีการศึกษาอื่นที่พบว่า Risedronate ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวันมีประสิทธิภาพดีน้อยกว่าขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ขณะที่พบอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันทำให้กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวันต้องหยุดให้การศึกษา และทำการเปรียบเทียบเฉพาะ ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอกที่ระยะเวลา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่าที่

ระยะเวลา 3 ปี กลุ่มที่ได้ Risedronate มีความหนาแน่นของกระดูกที่ตำแหน่งต่างๆมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ยกเว้นที่กระดูกปลายแขนส่วนกลาง (mid shaft of radius) โดยกลุ่มที่ได้ Risedronate มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอว กระดูกคอสะโพก และกระดูกสะโพกส่วน trochanter มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยเพิ่มขึ้นร้อยละ 5.4, 1.6 และ 3.3 ตามลำดับเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา และร้อยละ 4.3, 2.8 และ 4.0 เมื่อเทียบยาหลอก โดยเห็นความแตกต่างตั้งแต่ 6 เดือนแรก สำหรับประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก พบว่า Risedronate ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 65 (relative risk, RR 0.35 , 95% CI 0.19 - 0.62) ในปีแรกของการรักษา เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี สามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 41 (relative risk, RR 0.59 , 95% CI 0.43 - 0.82) และสามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆได้ร้อยละ 39 (relative risk, RR 0.61 , 95% CI 0.39 - 0.94) สำหรับการรักษาในขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักได้เช่นกัน โดยในปีแรกของการรักษาสามารถได้ร้อยละ 46 (relative risk, RR 0.54 , 95% CI 0.32 - 0.91)

Reginster JY และคณะ (59) ในปี ค.ศ. 2000 ได้ทำการศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เคยเกิดกระดูกสันหลังหักอย่างน้อย 2 ตำแหน่งขึ้นไปเท่านั้น มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1,226 ราย แต่ละกลุ่มได้รับ Risedronate ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 3 ปี แต่ในระหว่างการศึกษาพบว่ามีการศึกษาอื่นที่พบว่า Risedronate ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวันมีประสิทธิผลดีกว่าขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ขณะที่พบอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันทำให้กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวันต้องหยุดให้การศึกษา และทำการเปรียบเทียบเฉพาะ ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอกที่ระยะเวลา 3 ปี กลุ่มที่ได้ Risedronate มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอว กระดูกคอสะโพก และกระดูกสะโพกส่วน trochanter และกระดูกปลายแขนส่วนกลางมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยเพิ่มขึ้นร้อยละ 5.9, 3.1, 6.4 และ 2.1 ตามลำดับ และเห็นความแตกต่างที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกคอสะโพกตั้งแต่ 6 เดือนแรกของการได้รับยา สำหรับประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักพบว่า Risedronate ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 61 (relative risk, RR 0.39 , 95% CI 0.22 - 0.68) ในปีแรกของการรักษา เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี สำหรับกระดูกที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังพบว่า Risedronate ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักได้ร้อยละ 33 (relative risk, RR 0.67 , 95% CI 0.44 - 1.04) แต่ไม่แตกต่างจากยาหลอก สำหรับขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าสามารถลดการเกิดกระดูกสันหลัง

หักได้เช่นกัน โดยในปีแรกของการรักษาสามารถได้ร้อยละ 50 (relative risk, RR 0.50 , 95% CI 0.30 - 0.84) และใกล้เคียงกับขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันในปีที่ 2 ของการรักษา

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ Wells GA และคณะ (60) ในปี ค.ศ. 2008 ได้คัดเลือกการศึกษาที่เป็น RCT จำนวน 7 การศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาด้วย Risedronate เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี รวม 14,049 ราย เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาต่อการลดการเกิดกระดูกหักทั้งกรณีการป้องกันปฐมภูมิ(ความหนาแน่นมวลกระดูก T-score > -2) และทุติยภูมิ(ความหนาแน่นมวลกระดูก T-score < -2 หรือเคยเกิดกระดูกสันหลังหักมาก่อน) ผลการศึกษาพบว่าการศึกษาด้วยยา Risedronate ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อใช้รักษาในกรณีการป้องกันปฐมภูมิไม่สามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักและกระดูกตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังได้แตกต่างจากยาหลอก สำหรับกรณีที่ใช้ป้องกันทุติยภูมิพบว่า Risedronate สามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่กระดูกสันหลังลดได้ ร้อยละ 39 (RR 0.61, 95% CI 0.50 - 0.76) ในขณะที่กระดูกตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังลดได้ร้อยละ 20 (RR 0.80, 95% CI 0.72 - 0.90) และที่กระดูกสะโพกลดได้ร้อยละ 26 (RR: 0.74, 95% CI 0.59 - 0.94) และเมื่อวิเคราะห์โดยรวมการป้องกันการเกิดกระดูกหักทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ พบว่า Risedronate สามารถลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 37 (RR 0.63, 0.51 - 0.77) และลดการหักกระดูกตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังได้ร้อยละ 20 (RR 0.80, 0.72 - 0.90)

- Zoledronate

Reid I.R. และคณะ (20) ในปี ค.ศ. 2002 ได้ทำการศึกษาหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 351 ราย ที่มีความหนาแน่นของกระดูกส่วนเอวต่ำ (T-score  $\leq$  -2) โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 0.25,0.5,1.0 มิลลิกรัมทุก 3 เดือน หรือขนาด 2 มิลลิกรัมทุก 6 เดือน และขนาด 4 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำปีละ 1 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 1 ปี การบริหารยาทั้ง 5 วิธี สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกคอสะโพกได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มร้อยละ 4.3 – 5.1 และ 3.1 – 3.5 ตามลำดับ การศึกษานี้ขยายเวลาการศึกษาจนครบ 5 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Zoledronate ต่อเนื่อง 5 ปี มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกสะโพกเพิ่มขึ้นจากก่อนการรักษาร้อยละ 6.4 – 9.0 และ 4.9 – 5.5 และพบว่า Zoledronate ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อปีเป็นขนาดที่ไม่เพียงพอในการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อหวังผลในการลดกระดูกหัก ทำให้ระยะเวลาต่อมามีการปรับขนาด Zoledronate เป็น 5 มิลลิกรัม ฉีดปีละครั้งแทนเพื่อใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนแทน

#### 4.ความปลอดภัย ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มยา Bisphosphonates

จากการศึกษาทางคลินิกและการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย พบว่ายาในกลุ่ม Bisphosphonate จัดเป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดีเมื่อให้ในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม โดยผลข้างเคียงที่สำคัญมีดังนี้

ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร (49)

ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารถือว่าเป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดจากการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Bisphosphonate ชนิดรับประทาน โดยเฉพาะยาในกลุ่ม Bisphosphonate ที่มีในโตรเจนเป็นส่วนประกอบ ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ การระคายเคืองเยื่อหลอดอาหาร ผู้ป่วยอาจมีอาการอักเสบของหลอดอาหาร (esophagitis) ทำให้มีอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก ปวดท้อง แน่นหน้าอก คลื่นไส้ อาการมักเกิดขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์แรกของการรักษา บางรายมีอาการรุนแรงจนเกิดแผลที่หลอดอาหาร เลือดออกหลอดอาหารทะลุและเกิดการตีบได้ สำหรับกลไกที่เกิดหลอดอาหารอักเสบเชื่อว่าเกิดจากยาสัมผัสโดยตรงต่อเยื่อหลอดอาหารทำให้เกิดอาการระคายเคืองเนื่องจากยามีผลยับยั้งการเจริญของเซลล์ keratinocyte รวมทั้งจากสภาวะกรดที่เกิดขึ้นย้อนขึ้นมายังหลอดอาหาร นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ทำให้ผู้ป่วยบางรายเกิดแผลที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นทำให้มีอาการอาเจียน ท้องอืด และท้องเสียได้

อย่างไรก็ตามอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มักพบในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยโรคระบบทางเดินอาหารอยู่เดิม รวมทั้งผู้ดื่มน้ำน้อย ไม่อยู่ในท่าหลังตั้งตรงภายหลังรับประทานยา รับประทานยาก่อนนอนหรือรับประทานยาต้านการอักเสบ (NSAIDs) ร่วมด้วย

ปฏิกิริยาตอบสนองระยะเฉียบพลัน (acute phase reaction) (49)

การเกิดปฏิกิริยาตอบสนองระยะเฉียบพลันมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดยาในกลุ่ม bisphosphonate เข้าหลอดเลือดดำเป็นส่วนใหญ่ แต่มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonate ชนิดที่มีในโตรเจนเป็นส่วนประกอบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรับประทานยาในขนาดที่สูงได้เช่นกัน ผู้ป่วยจะมีลักษณะทางคลินิกคล้ายอาการไข้หวัดใหญ่จึงมักถูกเรียกว่า influenza-like symptoms หรือ flu-like symptoms โดยผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง มักเกิดขึ้นภายหลังได้รับยาในครั้งแรกภายใน 48-72 ชั่วโมงและหายได้เอง ผู้ป่วยจะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาพาราเซตามอลหรือยาต้านการอักเสบ (NSAIDs)

สำหรับการเกิดปฏิกิริยาตอบสนองระยะเฉียบพลันจากยา Bisphosphonate ชนิดที่มีในโตรเจนเป็นส่วนประกอบซึ่งออกฤทธิ์ที่กลไก mevalonate พบว่า การบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือด



คำหรือการรับประทานยาในขนาดสูง เมื่อยาอยู่ในกระแสเลือดจะถูกนำเข้าสู่เซลล์ monocyte ซึ่งมักเกิดขึ้นเพียงชั่วคราว เมื่อเข้าสู่เซลล์จะยับยั้งเอนไซม์ farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase ทำให้มีการสะสมของ isopentenyl pyrophosphate (IPP) synthase ในเซลล์เพิ่มขึ้นหลังจากนั้น IPP จะทำหน้าที่เป็น ligand และไปจับกับตัวรับ (receptor) บนเซลล์ลิมโฟไซต์ (T cell) ชนิด gamma/delta ทำให้มีการสร้างและปล่อย cytokines ได้แก่ tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) และ interleukin-6 (IL-6) ซึ่งเป็นสารกระตุ้นการอักเสบทำให้เกิดเกิดปฏิกิริยาตอบสนองระยะเฉียบพลัน กระดูกขากรรไกรตาย (osteonecrosis of the jaw, ONJ) (49)

กระดูกขากรรไกรตายความผิดปกตินี้ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงเป็นระยะเวลาสั้นเพื่อรักษามะเร็งแพร่กระจายที่กระดูกหรือรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง อย่างไรก็ตามในระยะหลังมีการรายงานการเกิดภาวะนี้จากการใช้ยา ยา Bisphosphonate ชนิดรับประทานเพื่อรักษาโรคกระดูกพรุนเช่นกันแต่มีอุบัติการณ์ต่ำมาก สำหรับในประเทศไทย ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุลและคณะ (61) ได้รายงานผู้ป่วย 2 รายที่เกิดกระดูกขากรรไกรตาย โดยรายที่ 1 เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายมายังกระดูกและได้รับการรักษาด้วย Zoledronate รายที่ 2 เป็นผู้ป่วยโรค multiple myeloma ที่ได้รับการรักษาด้วย pamidronate ซึ่งทั้ง 2 ราย เกิดความผิดปกติภายหลังได้รับการรักษาต่อเนื่องเป็นระยะเวลาประมาณ 3 ปี





## บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

### วิธีการศึกษา

#### 1.รูปแบบของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

#### 2.ขอบเขตของการศึกษา

ในการศึกษานี้จะทบทวนงานวิจัยรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial ,RCT) ที่เป็นการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากุ่ม Bisphosphonates ในการรักษาภาวะกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate แบบยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก (Placebo) หรือการให้ Calcium ร่วมกับ Vitamin D ทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ ที่ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

#### 3.ฐานข้อมูลที่ใช้

ทำการสืบค้นรายงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่

- ฐานข้อมูลภาษาอังกฤษ: MEDLINE (Pubmed), The Cochrane Library และสืบค้นจากฐานข้อมูลภาษาไทย จำนวน 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ ThaiLIS, ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ (e-thesis) ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล และมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนพฤศจิกายน 2558 รวมถึงการสืบค้นโดยพิจารณาจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 4.การสืบค้น

- กำหนดคำสำคัญในการสืบค้น กำหนดคำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้น โดยใช้ MeSH term คือ "Osteoporosis, Postmenopausal" ,"Fractures, Bone" และ "Diphosphonates" ร่วมกับคำสำคัญอื่นๆ ได้แก่ Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Zoledronate, Etidronate และ Clodronate โดยใช้ filter และจำกัดการสืบค้นสำหรับฐานข้อมูลใน Medline คือ Clinical trial, Controlled clinical trial, Randomized controlled trial, Human และ English และใน The Cochrane library คือ trials

#### 5.เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria)

- รูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial; RCT)
- เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน

- เป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบผลของการใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonates ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate แบบยาเคี้ยว กับการให้ยาหลอก (Placebo) หรือการให้ Calcium ร่วมกับ Vitamin D ทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ
  - วัตถุประสงค์ของการศึกษาในลักษณะใดลักษณะหนึ่ง ได้แก่
    - การเกิดกระดูกหัก 3 บริเวณ คือ บริเวณสะโพก กระดูกสันหลัง ข้อมือ
    - ค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density; BMD)
    - การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของยาแต่ละรายการ
  - ตีพิมพ์เป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
- เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)
- เป็นงานวิจัยที่ประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน
  - เป็นบทบรรณาธิการ จดหมายข่าว
  - ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลที่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้ในรายงานวิจัย

#### 6. การคัดเลือกงานวิจัย

บทความงานวิจัยที่สืบค้นได้ถูกคัดเลือกตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้จะถูกประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยผู้ประเมิน 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน หากผลการประเมินไม่ตรงกันจะใช้ผู้ประเมินคนที่ 3 เพื่อหาข้อสรุป

#### 7. การประเมินคุณภาพงานวิจัย

งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจะถูกประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้ Maastricht-Amsterdam scale (62) ซึ่งประกอบไปด้วย 11 หัวข้อในการประเมินความถูกต้องภายใน (internal validity) ของงานวิจัย โดยเป็นการตอบแบบประเมินว่า งานวิจัยชิ้นนั้นๆ ได้มีการกระทำ (Yes) หรือไม่ได้กระทำ (No) หรือไม่แน่ใจ รวมถึงการกระทำที่ไม่ชัดเจนหรือไม่ได้ให้ข้อมูล (Unsure) โดยในแต่ละหัวข้อหากงานวิจัยไม่มีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติจะได้ 1 คะแนน แต่ถ้างานวิจัยมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติจะได้ 0 คะแนน งานวิจัยที่ได้ 6 คะแนนขึ้นไป ถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพสูงมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติต่ำ โดยงานวิจัยที่ได้น้อยกว่า 6 คะแนนถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติสูง

เกณฑ์การประเมินคุณภาพงานวิจัย: Maastricht Amsterdam scale

1. Was the method of randomization adequate?
2. Was the treatment allocation concealed?

3. Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic indicators?
4. Was the patient blinded to the intervention?
5. Was the care provider blinded to the intervention?
6. Was the outcome assessor blinded to the intervention?
7. Were co-interventions avoided or similar?
8. Was the compliance acceptable in all groups?
9. Was the drop-out rate described and acceptable?
10. Was the timing of the outcome assessment in all groups similar?
11. Did the analysis include an intention-to-treat analysis?

#### 8. การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยการวิเคราะห์ห่อภิมาณ โดยใช้โปรแกรม Review Manager 5.3.5 โดยมีขั้นตอนดังนี้

- การทดสอบความแตกต่างกันของแต่ละงานวิจัย (Test of heterogeneity) ที่ดำเนินการในกลุ่มประชากรประเภทเดียวกัน จะทดสอบ โดยใช้สถิติ Q statistic (63) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ ( $\alpha$ ) เท่ากับ 0.10 ร่วมกับการพิจารณาค่า  $I^2$  (64)

สูตรการคำนวณค่า Q คือ

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (T_i - \bar{T})^2$$

เมื่อ I คือ งานวิจัยที่ I มีค่าตั้งแต่ 1 ถึง K

K = งานวิจัยทั้งหมดที่ทำการศึกษา

$w_i$  = ค่าถ่วงน้ำหนักสำหรับงานวิจัยที่ I

$T_i$  = ค่าสถิติจากงานวิจัยที่ I

$\bar{T}$  = ค่ารวมจากสูตร

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

สถิติทดสอบ Q จะมีการแจกแจงแบบกำลังสอง (Chi-square distribution) ด้วยองศาเสรี (degree of freedom: df) เท่ากับ k-1 ในการทดสอบสมมติฐานดังกล่าวนิยามกำหนดระดับนัยสำคัญ (level of significance:  $\alpha$ ) เท่ากับ 0.1

สูตรการคำนวณค่า  $I^2$  คือ

$$I^2 = \left( \frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

เมื่อ Q คือ Chi-square test

df คือ degree of freedom

การแปลผลค่า  $I^2$  (64)

0% : no heterogeneity;

25%: low heterogeneity;

50%: moderate heterogeneity;

75%: high heterogeneity

โดยหากค่า  $I^2$  มีค่าตั้งแต่ 25% เป็นต้นไปจะถือว่าแต่ละงานวิจัยมีความแตกต่างกัน

- การรวมผลการวิจัย (Pooled result)

ในการรวมผลการวิจัย จะเลือกใช้แบบจำลองทางสถิติในการรวมผลการวิจัยโดยพิจารณาความแตกต่างกันของงานวิจัย หากผลการทดสอบความแตกต่างกัน (Test of heterogeneity) พบว่างานวิจัยไม่มีความแตกต่างกันจะรวมผลการวิจัยโดยใช้แบบจำลองคงที่ (Fixed effects model) แต่หากงานวิจัยมีความแตกต่างกัน จะรวมผลโดยใช้แบบจำลองสุ่ม (Random effects model)

การวิเคราะห์ข้อมูลจะแสดงผลการศึกษาด้วยค่าสถิติต่างๆ ตามลักษณะข้อมูลของผลลัพธ์ของการรักษาที่กำหนดไว้ในเกณฑ์การคัดเข้า โดยจะอยู่ในรูปของค่าประมาณแบบจุดและช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และแสดงผลเป็นรูปกราฟ Forest plot

สำหรับผลลัพธ์ที่เป็นข้อมูลสองกลุ่ม (Binary data) เช่น การหักของกระดูก และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จะใช้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk; RR) ในการแสดงผลการศึกษา

$$\text{Relative risk (RR)} = P_1/P_0$$

$$= [a (c+d)] / [c (a+b)]$$

โดย  $P_1$  คือ ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มทดลอง =  $a/(a+b)$

$P_0$  คือ ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มควบคุม =  $c/(c+d)$

a คือ การเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มทดลอง

b คือการไม่เกิดเหตุการณ์ในกลุ่มทดลอง

c คือ การเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มควบคุม

d คือ การไม่เกิดเหตุการณ์ในกลุ่มควบคุม

- ผลลัพธ์ของการศึกษาที่เป็นค่าต่อเนื่อง คือ ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่งต่างๆ แสดงผลโดยใช้ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่าง 2 กลุ่ม หรือ mean difference ( $d_i$ ) ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และแสดงผลเป็นรูปกราฟ forest plot

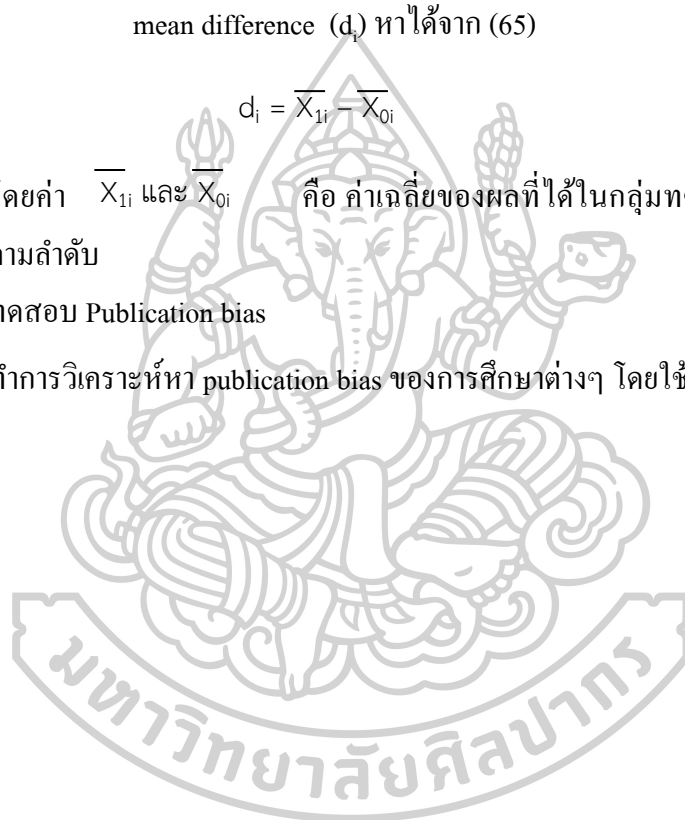
mean difference ( $d_i$ ) หาได้จาก (65)

$$d_i = \bar{X}_{1i} - \bar{X}_{0i}$$

โดยค่า  $\bar{X}_{1i}$  และ  $\bar{X}_{0i}$  คือ ค่าเฉลี่ยของผลที่ได้ในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมตามลำดับ

- ทดสอบ Publication bias

ทำการวิเคราะห์หา publication bias ของการศึกษาต่างๆ โดยใช้ funnel plot



## บทที่ 4 ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณของประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonates ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate, Zoledronate แบบยาเดี่ยวหรือการให้ร่วมกับ Calcium และ Vitamin D เปรียบเทียบกับการให้ Calcium ร่วมกับ Vitamin D หรือเปรียบเทียบกับ การให้ยาหลอกในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ โดยสืบค้นข้อมูลงานวิจัยรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial; RCT) จากฐานข้อมูลภาษาอังกฤษ: MEDLINE (Pubmed) , The Cochrane Library และสืบค้นจากฐานข้อมูลภาษาไทย จำนวน 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ ThaiLIS , ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ (e-thesis) ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล และ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนพฤศจิกายน 2558 รวมถึงการสืบค้นโดยพิจารณาจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยผลการศึกษาที่ได้จะนำเสนอแบ่งเป็น 2 ส่วนดังนี้

ส่วนที่ 1 ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของยาในกลุ่ม Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน ประกอบด้วย

- ผลการสืบค้นข้อมูล
- คุณลักษณะงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือก

ส่วนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของยาในกลุ่ม Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน

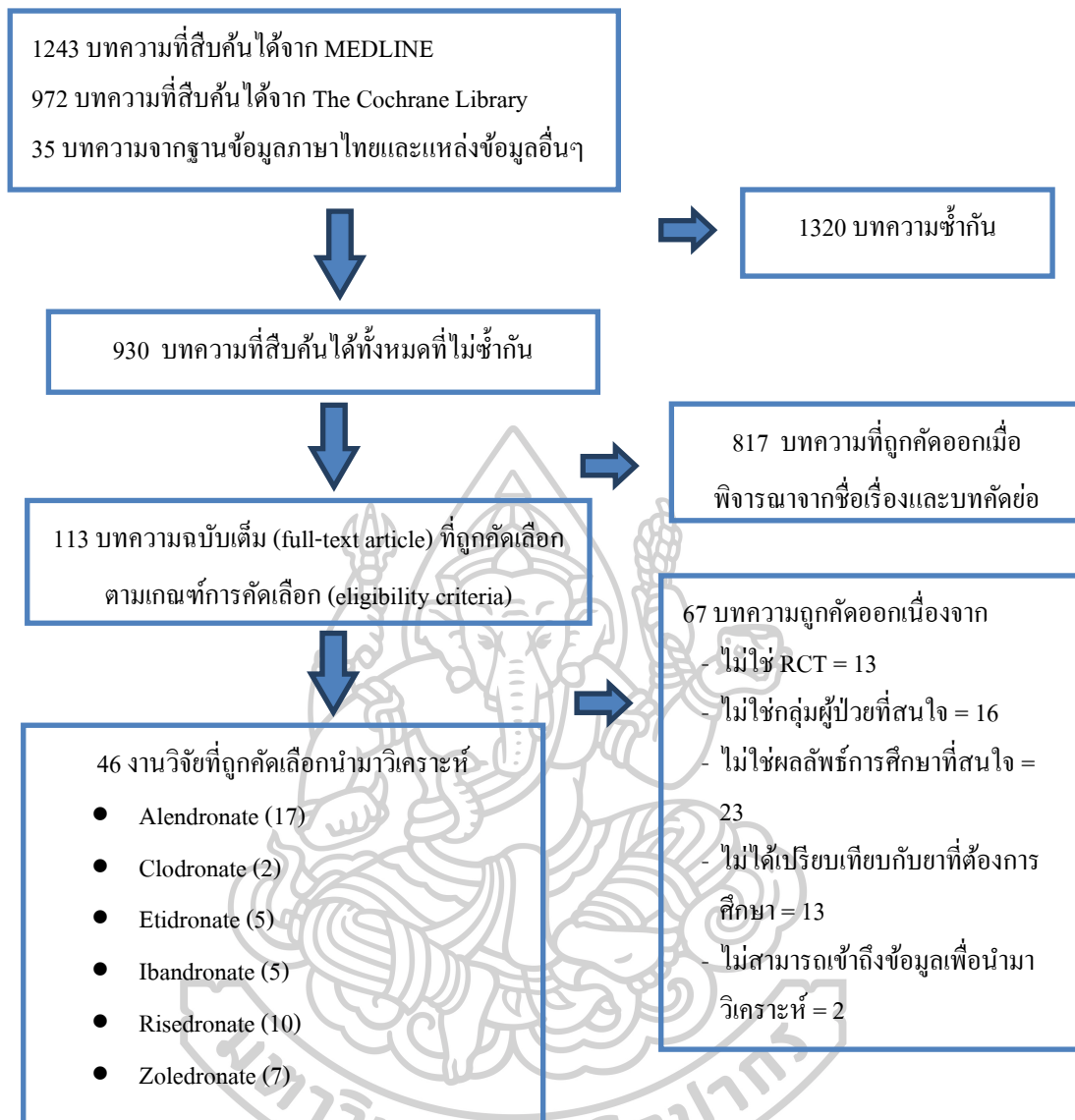
- ผลลัพธ์: อุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก 3 บริเวณ คือ 1) กระดูกสะโพก 2) กระดูกสันหลังและ 3) กระดูกข้อมือ ทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ
- ผลลัพธ์: การเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD))
- ผลลัพธ์: อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction)



## ส่วนที่ 1 ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของยากลุ่ม Bisphosphonates ในการรักษาภาวะกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน

### 1 : ผลการสืบค้นข้อมูล

จากการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยจากฐานข้อมูลภาษาอังกฤษและภาษาไทย พบบทความที่สืบค้นได้จำนวน 1,243 เรื่อง และ 972 เรื่องตามลำดับและจากการสืบค้นบทความเพิ่มเติมจากรายการเอกสารอ้างอิงของบทความที่เกี่ยวข้องจากแหล่งข้อมูลอื่นๆ พบบทความที่เกี่ยวข้อง 35 เรื่อง รวมบทความที่สืบค้นได้ทั้งสิ้น 2,250 เรื่อง เมื่อคัดบทความที่ซ้ำกันออกจำนวน 1,320 เรื่อง เหลือ 930 เรื่อง จากนั้นนำมาคัดกรองด้วยการพิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ มีบทความที่ถูกคัดออกเนื่องจากไม่เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษาจำนวน 817 เรื่อง เหลือเป็นบทความที่ถูกนำไปสืบค้นหาบทความฉบับเต็ม (full-text article) และพิจารณาคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกที่กำหนดไว้ (eligibility criteria) จำนวน 113 เรื่อง ได้เป็นบทความที่ผ่านการคัดเลือกและนำไปประเมินคุณภาพงานวิจัย 46 เรื่อง พบว่ามีการศึกษาที่แสดงผลประโยชน์ของยาในการรักษากระดูกพรุน ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Risedronate , Zoledronate ซึ่งแบ่งเป็น 3 ข้อบ่งใช้ คือ 1.การรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ เพื่อหาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก 3 บริเวณ คือ 1) กระดูกสะโพก 2) กระดูกสันหลังและ 3) กระดูกข้อมือ 2.การเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) และ 3.อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) โดยงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกในยาแต่ละรายการ ประกอบด้วย Alendronate 17 บทความ , Clodronate 2 บทความ, Etidronate 5 บทความ, Ibandronate 5 บทความ, Risedronate 10 บทความ และ Zoledronate 7 บทความ ทั้งนี้ขั้นตอนต่างๆที่แสดงผลการสืบค้นและการคัดเลือกงานวิจัย ตั้งแต่เริ่มการสืบค้นจนถึงงานวิจัยที่เข้าสู่การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) สามารถสรุปได้ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

## 2 : คุณลักษณะของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก

ผู้วิจัยทั้ง 2 คนคัดเลือกงานวิจัยที่สืบค้นได้ตามเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกที่กำหนดไว้อย่างเป็นอิสระต่อกัน หากความคิดเห็นไม่ตรงกันจะใช้ผู้วิจัยคนที่ 3 เพื่อหาข้อสรุป เกณฑ์ในการคัดเลือกคือ เป็นงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial; RCT) ที่ศึกษาประสิทธิผลของยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ได้แก่ Alendronate, Clodronate, Etidronate Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate เปรียบเทียบกับการได้รับยาหลอกและ/หรือการให้แคลเซียมร่วมกับวิตามินดี วัตถุประสงค์ของการเกิดกระดูกหักบริเวณกระดูกสันหลังและที่มิใช่กระดูกสันหลัง และตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ โดยงานวิจัยที่เป็นการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา หรืองานวิจัยที่ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลที่จะนำมาวิเคราะห์ในการศึกษาได้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจะถูกประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้ Maastricht-Amsterdam scale(62) ซึ่งเป็นการประเมินความถูกต้องภายใน (internal validity) ของงานวิจัย ซึ่งลดการเกิดอคติ จากงานวิจัยครอบคลุมหลายประเด็น โดยเป็นการตอบแบบประเมินว่างานวิจัยชิ้นนั้น ๆ ได้มีการกระทำ (Yes) หรือไม่ได้กระทำ (No) หรือไม่แน่ใจรวมถึงการกระทำที่ไม่ชัดเจนหรือไม่ได้ให้ข้อมูล (Unsure) โดยในแต่ละหัวข้อหากงานวิจัยไม่มีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติจะได้ 1 คะแนน แต่ถ้างานวิจัยมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติจะได้ 0 คะแนน งานวิจัยที่ได้ 6 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพสูงมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติต่ำ โดยงานวิจัยที่ได้น้อยกว่า 6 คะแนนถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติสูง แสดงในรายละเอียดในตารางที่ 5 ส่วนผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยรายละเอียดแสดงในภาคผนวก



ตารางที่ 5 คุณลักษณะของงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือก

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
			กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Rossini M 1994 (66)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 30 คน ถูกสุ่มเป็นกลุ่มที่ได้รับ Alendronate 20 mg/day 15 คน และกลุ่มเปรียบเทียบ 15 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคนได้รับ calcium (500 mg)	Alendronate 20 mg/day	Placebo	วัดค่า bone turnover และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกเพิ่มขึ้น 3.7% (+/- 1.7 SD) ที่ระยะเวลา 6 เดือน และไม่เปลี่ยนแปลงที่ระยะเวลา 6 และ 12 เดือนหลังจากหยุดยา (4.6 +/- 2.8 และ 4.7 +/- 2.6% เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น) ส่วนกลุ่มควบคุมพบว่าค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระยะเวลา 18 เดือน	Bis vs Control	คุณภาพงานวิจัย (2 คะแนน)

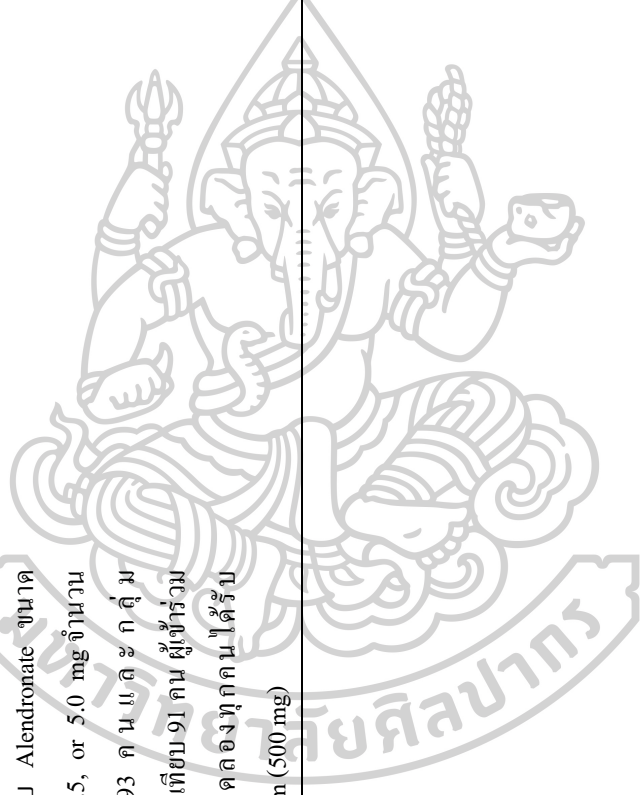
Chesnut CH 1995 (52)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 188 คน ถูกสุ่มกลุ่ม 5,10,20 และ 40 mg/day Alendronate จำนวน 157 คนและกลุ่มเปรียบเทียบ placebo จำนวน 31 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ 500 mg/d of elemental calcium as calcium carbonate	Alendronate 5,10,20 และ 40 mg/day	Placebo	วัดค่า bone turnover และ ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Alendronate 10 mg/day มีค่า BMD ที่ระยะเวลา 24 เดือน เท่ากับ +7.21% +/- 0.49% ที่ตำแหน่ง lumbar spine, +5.27% +/- 0.70% total hip, และ +2.53% +/- 0.68% total body (P < 0.01) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม -1.35% +/- 0.61%, -1.20% +/- 0.64% และ -0.31% +/- 0.44% ที่ตำแหน่งเดียวกัน ตามลำดับ	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
Liberman UA 1995 (51)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 881 คน ถูกสุ่มเป็น กลุ่มทดลองที่ได้รับ Alendronate 526 คนและกลุ่ม เปรียบเทียบ 355 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium (500 mg)	Alendronate (5 หรือ 10 mg ต่อ วันเป็นระยะเวลา 3 ปี หรือ 20 mg เป็นเวลา 2 ปี ต่อ ด้วยขนาด 5 mg เป็นเวลา 1 ปี	Placebo	คือ ค่า ผล ของ Alendronate, โดยวัดร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ ค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (%Change in BMD) และ อัตราการเกิด กระดูกหัก	มีค่าเพิ่มขึ้นของค่า BMD ที่ตำแหน่ง lumbar spine และ total hip ในปี 2 ในกลุ่มที่ได้รับยา Alendronate 10 mg (both P < 0.05)	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

Adami S 1995 (67)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 286 คน ถูกสุ่มเป็น กลุ่ม 4 กลุ่ม ได้แก่ double blind (placebo) , open label (intranasal salmon calcitonin) และ Alendronate ขนาด 10,20 mg คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium (500 mg)	Alendronate intranasal salmon calcitonin	Placebo	ศึกษาผลของ Alendronate, โดยวัดร้อยละ ของการเปลี่ยนแปลงของ ค่าความหนาแน่นของ มวลกระดูก (%Change in BMD) เท่ากับ 5.2% และ 7.3% ที่ ตำแหน่ง lumbar spine, 3.8% และ 4.6% ที่ตำแหน่ง femoral neck, 7.1% และ 7.5% ที่ตำแหน่ง trochanter ส่วน intranasal salmon calcitonin ไม่ สามารถเพิ่ม BMD ได้ ด้านอาการไม่ พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน	ระยะเวลา 2 ปี กลุ่มที่ได้รับ Alendronate 10 และ 20 mg เมื่อวัด ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่าความ หนาแน่นของมวลกระดูก (%Change in BMD) เท่ากับ 5.2% และ 7.3% ที่ ตำแหน่ง lumbar spine, 3.8% และ 4.6% ที่ตำแหน่ง femoral neck, 7.1% และ 7.5% ที่ตำแหน่ง trochanter ส่วน intranasal salmon calcitonin ไม่ สามารถเพิ่ม BMD ได้ ด้านอาการไม่ พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน	คุณภาพสูง (8 คะแนน)
-------------------------	--------	--	--	---------	---	--	------------------------



Black DM 1996 (11)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 2027 คน ถูกสุ่มกลุ่ม ทดลอง 1005 คนและกลุ่ม เปรียบเทียบ 1022 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium (500 mg) และ vitamin D (250 IU).	Alendronate (5 mg ต่อวันและเพิ่ม เป็น 10 mg ต่อวัน เป็นระยะเวลา 2 ปี	Placebo	วิวัฒนาการหักของกระดูก ตำแหน่งต่างๆ	ในกลุ่มที่ได้รับ Alendronate พบว่า กระดูกสันหลังหัก จำนวน 145 (15.0%) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (relative risk 0.53 [95% CI 0.41– 0.68]). และการหักที่ตำแหน่งต่างๆ วัดผลเป็น secondary endpoint พบว่า Alendronate ลดการเกิดกระดูกหัก มากกว่า (139 [13.6%] กลุ่มควบคุม 183 [18.2%]; ค่า relative hazard 0.72 [0.58–0.90]). ค่า relative hazards ที่ ตำแหน่งกระดูกสะโพก และกระดูก ข้อมือ ของ Alendronate เทียบกับ กลุ่มที่รับประทานหลอกเท่ากับ 0.49 (0.23–0.99) and 0.52 (0.31–0.87).	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
-----------------------	--------	---	---	---------	--	---	------------------------

Bone 1997 (70)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 60-69 ปี จำนวน 135 คน อายุ 70-85 ปี จำนวน 224 คน รวม 359 คน ถูกสุ่มเป็นกลุ่ม ที่ได้รับ Alendronate ขนาด 1.0, 2.5, or 5.0 mg จำนวน 86,89,93 คน และ กลุ่ม เปรียบเทียบ 91 คน ผู้เข้าร่วม การทดลองทุกคน ได้รับ calcium (500 mg)	Alendronate ขนาด 1.0, 2.5 และ 5.0 mg	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลที่ 2 ปี Alendronate 1.0, 2.5, และ 5.0 mg/day เพิ่ม lumbar spine BMD โดยเฉลี่ย 0.65%, 3.54%, และ 5.67% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา หลอก (P , 0.001 เมื่อเทียบกับ Alendronate ขนาด 2.5 และ 5 mg ). อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	คุณภาพสูง (6 คะแนน)
-------------------	--------	---	--	---------	---	--	------------------------

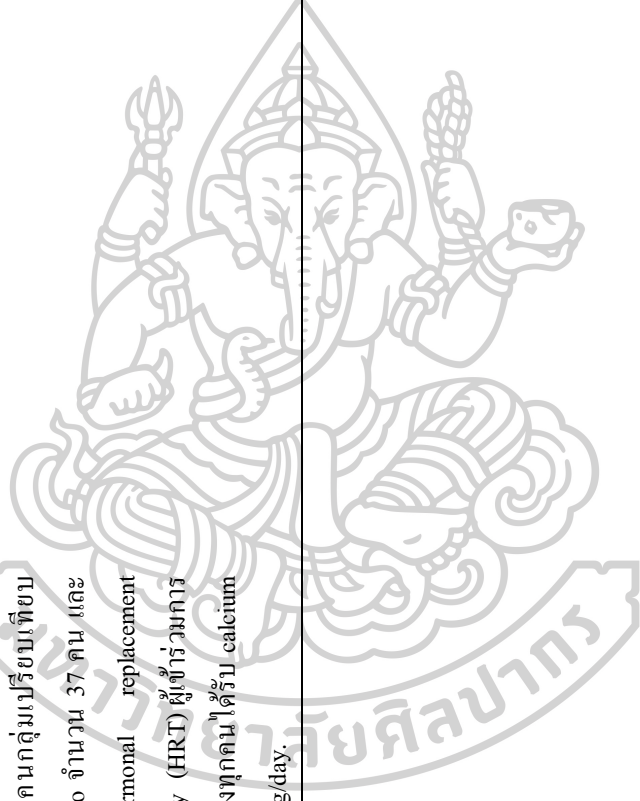


Cummings 1998 (53)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 54 – 81 ปี ที่มี femoral neck BMD 0.68 g/cm <sup>2</sup> หรือ ต่ำกว่า และมี vertebral fracture ถูกสุ่มกลุ่มทดลอง Alendronate 10 mg จำนวน 4432 คนกลุ่มเปรียบเทียบกับ placebo จำนวน 4272 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ 500 mg of calcium and 250 IU of cholecalciferol.	Alendronate (5 Placebo หรือ 5 mg ต่อวัน เป็นระยะเวลา 2 ปี และเพิ่มเป็น 10 mg ต่อวัน	วัดผลการหักของกระดูก ตำแหน่งต่างๆ	Alendronate สามารถเพิ่ม BMD ทุก ตำแหน่งกระดูกที่ทำการศึกษา (P<.001) และลด การเกิด clinical fractures เท่ากับ 312 ครั้ง และกลุ่ม ควบคุมเท่ากับ 272 ครั้ง แต่ไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ (14% reduction; relative hazard [RH], 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.73-1.01).	คุณภาพสูง (9 คะแนน)
-----------------------	--------	---	---	--------------------------------------	--	------------------------

Hosking 1998 (71)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 1174 คน ถูกสุ่มกลุ่ม ทดลอง Alendronate 2.5 mg or 5 mg จำนวน 452 และ 445 คน ตามลำดับ Estrogen- Progestin จำนวน 102 คน กลุ่มเปรียบเทียบ placebo จำนวน 461 คน ผู้เข้าร่วมการ ทดลองทุกคนได้รับ 500 mg/day	Alendronate 2.5,5 mg Estrogen- Progestin	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดค่า BMD ที่ 24 เดือน พบว่ากลุ่ม ที่ได้รับ Alendronate 5 mg เพิ่มขึ้น จาก 3.5±0.2 percent ที่ตำแหน่ง lumbar spine, 1.9±0.1 percent ที่ ตำแหน่ง hip, และ 0.7±0.1 percent ที่ตำแหน่ง total body(all P<0.001).	คุณภาพสูง (6 คะแนน)
Greenspan SL 1998 (72)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 120 คน ถูกสุ่มกลุ่ม ทดลอง Alendronate 5 mg จำนวน 60 คน และ กลุ่ม เปรียบเทียบ placebo จำนวน 60 คน ผู้เข้าร่วมการทดลอง ทุกคนได้รับ 500 mg/day	Alendronate 5 mg Placebo	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดค่า BMD ที่ 30 เดือน พบว่ากลุ่มที่ ได้รับ Alendronate 5 mg เพิ่มขึ้นที่ ตำแหน่ง hip (4.0%), femoral neck (3.1%),trochanter (5.5%), intertrochanter (3.8%), PA spine (7.8%), lateral spine (10.6%), total body (2.2%), และ one-third distal radius (1.3%) (all $p < 0.01$ ) และกลุ่ม placebo เพิ่มขึ้น 1.9–2.1% ที่ตำแหน่ง spine ( $p < 0.05$ )	คุณภาพสูง (6 คะแนน)

Pols 1999 (73)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 1908 คน ถูกสุ่มเป็น กลุ่ม 2 กลุ่ม 1 ได้รับ Alendronate 950 คนและกลุ่ม เปรียบเทียบ 958 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium (500 mg)	Alendronate ขนาด 10 mg/day	Placebo	วัดผลการหักของกระดูก ตำแหน่งต่างๆ,BMD และ อาการไม่พึงประสงค์	วัดค่า BMD ที่ 12 เดือน ค่า BMD เพิ่มขึ้น 4.9% (95% confidence interval 4.6% to 5.2%) ที่ตำแหน่ง lumbar spine,2.4% (2.0% to 2.8%) ที่ ตำแหน่ง femoral neck, 3.6% (3.2% to 4.1%) ที่ตำแหน่ง trochanter และ 3.0% (2.6% to 3.4%) ตำแหน่ง total hip.	คุณภาพสูง (8 คะแนน)
Kung AW 2000 (74)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 70 คน ถูกสุ่มกลุ่ม ทดลอง Alendronate 10 mg จำนวน 35 คนกลุ่ม เปรียบเทียบ placebo จำนวน 35 คนและใช้ hormonal replacement therapy (HRT) ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium 500 mg/day.	Alendronate 10 mg	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลที่ 1 ปี ที่ตำแหน่ง lumbar spine BMD เพิ่มขึ้น 5.8% และ total hip เพิ่มขึ้น 3.4% ในกลุ่มที่ ได้รับยา Alendronate เมื่อเทียบกับ baseline values ( $P < 0.001$ ).	คุณภาพสูง (6 คะแนน)

Lau EM 2000 (75)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 60-79 ปี จำนวน 78 คน ถูกสุ่มกลุ่มทดลอง Alendronate 10 mg จำนวน 41 คน กลุ่มเปรียบเทียบ placebo จำนวน 37 คน และ ใช้ hormonal replacement therapy (HRT) ผู้เข้าร่วมการ ทดลองทุกคนได้รับ calcium 500 mg/day.	Alendronate 10 mg Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	Alendronate พบว่าค่า BMD เพิ่มขึ้นที่ spine ( $p < 0.01$ ) และ femoral neck ( $p < 0.001$ ), และ mean difference (6SE) of 2.4% (60.86%) ที่ตำแหน่ง spine และ 3.98% (60.95%) ที่ตำแหน่ง femoral neck.	คุณภาพสูง (6 คะแนน)
------------------------	------------	--	------------------------------	---	--	------------------------

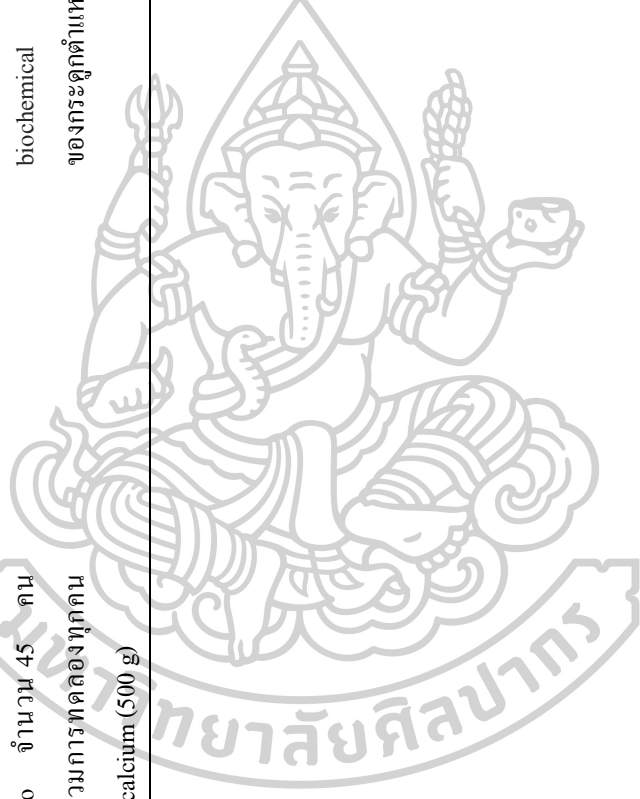




Bell NH 2002 (76)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 65 คน ถูกสุ่มกลุ่ม ทดลอง Alendronate จำนวน 33 คนและกลุ่มเปรียบเทียบ placebo จำนวน 32 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ 500 mg elemental calcium daily in the form of calcium carbonate and 500 IU vitamin D	Alendronate 10 mg Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดค่า BMD ผลที่ 2 ปี พบว่า mean changes +/- SE in BMD เท่ากับ 6.5% +/- 0.7% ที่ตำแหน่ง lumbar spine (P < 0.001), 4.5% +/- 1.0% ตำแหน่ง femoral neck (P < 0.001), 6.4% +/- 0.6% ตำแหน่ง femoral trochanter (P < 0.001), 4.1% +/- 0.7% ตำแหน่ง total hip (P < 0.001), 0.7% +/- 0.5% ตำแหน่ง one third forearm (NS), และ 2.0% +/- 0.4% ตำแหน่ง total body (P < 0.001) ในกลุ่มที่ได้รับ Alendronate, เปรียบเทียบกับกลุ่ม ควบคุมเท่ากับ 0.9% +/- 0.6% (NS), 0.5% +/- 1.1% (NS), -0.2 +/- 0.8 (NS), -1.1 +/- 0.7% (NS), - 0.8% +/- 0.6% (NS), และ -1.2% +/- 0.6% (P < 0.05) ที่ตำแหน่ง lumbar spine, femoral neck, trochanter, total hip, one third forearm, และ total body, ตามลำดับ.
----------------------	------------	---	---------------------------------	---	--

Greenspan SL 2002 (77)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 70-79 ปี จำนวน 327 คน ถูกสุ่มกลุ่มทดลอง Alendronate 10 mg และกลุ่ม เปรียบเทียบ placebo ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium 1,500 mg/day. และ vitamin D,400 IU/d	Alendronate 10 mg Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลที่ระยะเวลา 24 เดือน กลุ่มที่ได้รับ Alendronate- พบว่าค่า BMD เพิ่มขึ้นที่ ตำแหน่ง spine, 4.4% [95%CI, 3.3% to 5.5%]; femoral neck, 3.4% [CI, 2.3% to 4.4%].	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
Johnell O 2002 (78)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 331 คน ถูกสุ่มกลุ่ม ทดลอง Alendronate, Raloxifene, Raloxifene +Alendronate กลุ่ม เปรียบเทียบ placebo ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium 500 mg/d elemental calcium and vitamin D 400-600 IU/d.	Alendronate 10 mg Placebo Raloxifene 60 mg	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD) ที่ ตำแหน่ง spine, hip, และ total body BMD; biochemical markers ของ กระดูกตำแหน่งต่างๆ	วัดค่า BMD ที่ 12 เดือน ตำแหน่ง lumbar spine, BMD พบว่า lumbar spine BMD เพิ่มขึ้นเท่ากับ 1, 4.3, และ 5.3% จากค่าเริ่มต้นในกลุ่มที่ ได้รับยา	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

Ascott-Evans 2003 (79)	RCT, D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 144 คน ถูกสุ่มกลุ่ม ทดลอง Alendronate จำนวน 95 คน กลุ่มเปรียบเทียบ placebo จำนวน 45 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium (500 ฐ)	Alendronate 10 mg Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD) และ biochemical markers ของการกระดูกตำแหน่งต่างๆ	วัดค่า BMD ที่ 12 เดือน ตำแหน่ง lumbar spine, BMD พบว่ากลุ่มที่ ได้รับ Alendronate เพิ่มขึ้น 2.3% เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ย (95% confidence interval [CI], 1.7%- 3.0%).	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
---------------------------	-------------	--	------------------------------	--	---	------------------------



McClung MR 2006(80)	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 80 ปีขึ้นไป มีค่า Lumbar spine BMD T-score = -1.8 ถึง -4.0 หรือ Femoral neck, Total Hip BMD T-score = -1.8 ถึง -3.5 จำนวน 412 ราย ถูกสุ่มเป็น 9 กลุ่ม โดย 8 กลุ่มเป็นการทดลองแบบ double blinded และอีก 1 กลุ่มเป็นแบบ open label คือ Alendronate 70 mg จำนวน 47 ราย	3 month regimen Placebo หรือ Denosumab 6,14, 30 mg หรือ 6 month regimen Denosumab 14, 60, 100, 210 mg หรือ Alendronate 70 mg (open label)	ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (baseline) ของ Lumbar spine BMD	ผลการศึกษาที่ 12 เดือนในกลุ่มที่ ได้รับ Denosumab พบว่ากลุ่มทดลอง มีค่า Lumbar spine BMD แปรต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ มีค่าเพิ่มขึ้นจาก 3.0% เป็น 6.7%, Alendronate 4.6% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งพบว่ามีค่าลดลง = -0.8% (p<0.001) รวมถึง มีค่า Total Hip BMD เพิ่มขึ้นจาก 1.9% เป็น 3.6% ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab, Alendronate 2.1% ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกก็มีค่าเปลี่ยนแปลงลดลง คือ = -0.6% ซึ่งทั้งสองกลุ่มนี้มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) ไม่พบความแตกต่างในการรายงานอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทั้ง 2 กลุ่ม ที่ได้รับ Denosumab ,Alendronate และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
------------------------	-----	--	---	--	---	---------------------

Lewiecki EM 2007 (81)	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 80 ปีขึ้นไป มีค่า Lumbar spine BMD T-score = -1.8 ถึง -4.0 หรือ Femoral neck, Total Hip BMD T-score = -1.8 ถึง -3.5 จำนวน 412 ราย ถูกสุ่มเป็น 9 กลุ่ม โดยมี 8 กลุ่มเป็นการทดลองแบบ double blinded และอีก 1 กลุ่มเป็นแบบ open label คือ Alendronate 70 mg จำนวน 47 ราย ทุกกลุ่มได้รับ calcium (1 g) และ vitamin D (400 IU) daily	3 month regimen Placebo หรือ 6 month regimen Denosumab 6,14, 30 mg	Placebo	ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (baseline) ของ Lumbar spine BMD	ผลการศึกษาที่ 12 เดือนในกลุ่มที่ ได้รับ Denosumab พบว่ากลุ่มทดลอง มีค่า Lumbar spine BMD แดกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ มีค่าเพิ่มขึ้นจาก 4.13% เป็น 8.89% พบ ความแตกต่างในการรายงานอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทั้ง 2 กลุ่ม ที่ได้รับ Denosumab , Alendronate และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
McCloskey E 2004 (14)	RCT, DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน แบ่ง เป็น 2 กลุ่ม Primary osteoporosis (I, n = 483) และ secondary osteoporosis (II, n = 110). ได้รับ clodronate 800 mg daily orally (n = 292) และกลุ่ม	Clodronate 800 mg	Placebo	- วัดผลการหักของกระดูกที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังและไม่ใช่กระดูกสันหลัง	กลุ่มที่ได้รับยา Clodronate พบว่า กระดูกสันหลังหัก จำนวน 33 คน และกลุ่มควบคุม จำนวน 63 คน (relative risk, 0.54; 95% CI, 0.37-0.80; p = 0.001). ที่ระยะเวลา 3 ปี	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

ควบคุม placebo (n = 301).

All patients received a calcium supplement of 500 mg daily.

Watt NB 1990 (82)	RCT, DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 429 คน ถูกสุ่มเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 placebo กับ placebo กลุ่มที่ 2 Phosphate กับ placebo กลุ่มที่ 3 Etidronate กับ placebo กลุ่มที่ 4 Etidronate กับ Phosphate ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคนได้รับ calcium (500 mg)	Etidronate (400 mg) Placebo	- วัดการหักของกระดูกสันหลัง - ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของมวลกระดูก (%Change in BMD)	- กลุ่มที่ได้รับ Etidronate กระดูกสันหลังหักทั้งหมดลดลง - วัดผลที่ 24 เดือน พบว่า Etidronate (groups 3 และ 4) สามารถเพิ่มค่า BMD ที่ตำแหน่ง (+/- SE) spinal bone density เท่ากับ 4.2 +/- 0.8 % และ 5.2 +/- 0.7 % ตามลำดับ	เกิด (7 คะแนน)
Meunier PJ 1997 (83)	RCT, DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ etidronate etidronate (400 mg/day for 2 weeks) followed by elemental calcium (500 mg/day for 11 weeks) จำนวน 27 คน และ	Etidronate 400 mg Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลที่ 24 เดือน พบว่า spinal และ femoral neck ค่า BMD เท่ากับ 12.93% (P= 0.02) และ 2.02% (P= 0.03) ตามลำดับ	คุณภาพสูง (8 คะแนน)



กลุ่ม placebo for 2 weeks  
 followed by calcium (500  
 mg/day for 11  
 weeks),calcium) จำนวน 27  
 คน

Herd RJM 1997 (84)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำตัว แบ่งเป็น 2 กลุ่ม จำนวน 152 คน ดังนี้ etidronate (400 mg/day)for 14 days, followed by 76 days of calcium supplements (500 mg/day elemental calcium); และกลุ่ม placebo for 14 days, followed by 76 days of calcium	Etidronate 400 mg Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลที่ 24 เดือน พบว่า Mean percentage change ที่ตำแหน่ง lumbar spine BMD (and SEM) เพิ่มขึ้น +2.14 (0.47)% .ในกลุ่มที่ ได้รับ etidronate และ -1.72 (0.41)% ในกลุ่มควบคุม	Mean (7 คะแนน)
-----------------------	------------	---	------------------------------	--	---	-------------------

Fogelman I 2000 (85)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 121 คน ได้รับ Placebo คน กลุ่มทดลอง 76 คน ได้รับ Etidronate 400 mg จำนวน 74 คน ผู้เข้าร่วมการ ทดลองทุกคนได้รับ calcium 500 mg/d	Etidronate 400 mg	Placebo	- วัตถุประสงค์การหักของ กระดูกที่ตำแหน่ง กระดูกสันหลังและ ไม่ใช่งกระดูกสันหลัง - ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของความหนาแน่นของ มวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลที่ 24 เดือน lumbar spine BMD เพิ่มขึ้นจาก baseline เมื่อได้รับยา Etidronate 400 mg -2.87%(0.48%) และ -0.99% (0.36%) ในกลุ่มควบคุม (P 40.0022) , femoral neck -0.86% (0.42%) และ-1.01% (0.41%) ในกลุ่ม ควบคุม	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
Adami S 2000 (86)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 107 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ oral etidronate, 400 mg daily followed by 76 days of calcium supplements) และ placebo (placebo etidronate for 14 days followed by 76 days of calcium supplementation)	Etidronate 400 mg	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลค่า BMD 2 ปี พบว่า +0.14% และ -0.06% ที่ตำแหน่ง lumbar spine และ femoral neck ตามลำดับ	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
Ravn P 1996(87)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 180 คน อายุ <75 ปี แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง ได้รับ	Ibandronate (0.5,1,2,5,5 mg)	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลที่ 2 ปี กลุ่มที่ได้รับ ibandronate ขนาด 2.5 mg พบว่า BMD เพิ่มขึ้น 4.6 +/- 3.1% (SD) the spine (p < 0.001),	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

					(%Change in BMD)	1.3 +/- 3.0% (SD) to 3.5 +/- 5.3% (SD) proximal femur (p < 0.03 to p < 0.002), และ 2.0 +/- 1.9% (SD) total body bone mineral content (BMC) (p < 0.001). อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Stakkestad JA 2003 (88)	RCT, D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 629 คน ถูกสุ่มกลุ่ม Ibandronate 0.50, 1.0, 2.0 mg ต่อวัน และ Ibandronate 0.50, 1.0, 2.0 mg จำนวน 157, 156 และ 158 คน/กลุ่ม กลุ่มเปรียบเทียบ placebo จำนวน 156 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ Calcium 10000 mg.	Ibandronate 0.50, 1.0, 2.0 mg	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดค่า BMD ที่ 1 ปี lumbar spine BMD from baseline เท่ากับ 2.5 (2.5)%, 1.8 (2.6)%, และ 1.0 (2.8)% ในกลุ่มที่ได้รับยา Ibandronate ขนาด 2 mg, 1 mg, และ 0.5 mg ตามลำดับ
Tanko LB 2003(89)	RCT, D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 630 คน ถูกสุ่มกลุ่ม Ibandronate 5, 10, และ 20 mg ต่อวัน และ Ibandronate 5, 10, และ 20 mg จำนวน 155, 153 และ 158 คน/กลุ่ม กลุ่มเปรียบเทียบ	Ibandronate 5, 10, และ 20 mg	Placebo	วัด efficacy, อาการไม่พึงประสงค์ และ ขนาดยาที่เหมาะสม	วัดค่า BMD ที่ 1 ปี lumbar spine และ Hip ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น เพิ่มขึ้นเท่ากับ 4.0 และ 2.7% ในกลุ่มที่ได้รับยา Ibandronate ขนาด 20 mg ซึ่งมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

			(%Change in BMD)	มากกว่าขนาดยาอื่นๆ
Chesnut CH 2004 (56)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 2946 คน อายุ 55-80 ปี และหมดประจำเดือน $\geq 5$ ปี แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง ได้รับ Ibandronate 2.5 mg จำนวน 977 คน กลุ่มควบคุม ได้รับ placebo จำนวน 975 คน ติดตาม 3 ปี	Ibandronate (2.5 mg) Placebo - วัตถุประสงค์หลักของ การเกิดกระดูกสันหลังหักลดลง .ใน กลุ่ม ที่ได้รับ Ibandronate ขนาด 2.5 mg (4.7%) และ intermittent ibandronate ขนาด 20 mg (4.9%) และกลุ่มควบคุม (9.6%).	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
McClung MR 2009 (90)	RCT,D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 45-60 ปี จำนวน 160 คน ถูกสุ่มทดลอง Ibandronate 150 mg จำนวน 77 คน กลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน 83 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ Calcium 500 mg, vitamin D 400 IU..	วัตถุประสงค์การเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD) และ Bone turnover วัดค่า LS BMD ที่ระยะเวลา 1 ปี LS BMD เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (3.7% vs -0.4% [difference of 4.1%, pb0.0001]). ที่ ระยะเวลา 3 เดือน วัดระดับ serum C-terminal telopeptide ชนิด type I collagen ลดลง >55% ในกลุ่ม ibandronate เมื่อเทียบกับกลุ่ม เปรียบเทียบลดลง ~4%	คุณภาพสูง (8 คะแนน)

Mortensen L 1998 (19)	RCT, D B	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 111 คน ถูกสุ่มกลุ่ม ทดลอง Risedronate 5 mg daily, or 5 mg cyclically. 37 คน, or 5 mg cyclically จำนวน 38 คน กลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน 36 คน	Risedronate 5 mg Placebo daily, or 5 mg cyclically.	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดค่า BMD เพิ่มขึ้นจาก baseline ดังนี้ 1.4% ในกลุ่มที่ได้รับยา Risedronate 5 mg /daily. และ 1.6% ในกลุ่มที่ได้รับยา Risedronate 5 mg cyclic เมื่อเทียบกับ กลุ่ม เปรียบเทียบ	คุณภาพสูง (6 คะแนน)
-----------------------------	-------------	--	---	---	---	------------------------



Harris ST 1999(58)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 2458 คน ถูกสุ่มเป็นกลุ่มที่กลุ่มทดลองได้รับ Risedronate, 2.5 mg, 811 คน Risedronate, 5 mg 813 และกลุ่มเปรียบเทียบ 815 คน และกลุ่มที่เคซีมีกระดูกหัก กลุ่มทดลอง 78 คน และกลุ่มเปรียบเทียบ 145 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคนได้รับ calcium 1000 mg/d. และ Vitamin D (cholecalciferol, up to 500 IU/d)	Placebo	วัตถุประสงค์การศึกษาคือ การลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหัก และ ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (%Change in BMD)	การเกิด new vertebral fractures ลดลง 41% (95% confidence interval [CI], 18%-58%) ที่ระยะเวลา 3 ปี (11.3% vs 16.3%; $P = .003$ ). Bone mineral density เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ตำแหน่ง lumbar spine (5.4% vs 1.1%), femoral neck (1.6% vs -1.2%), femoral trochanter (3.3% vs -0.7%), และ midshaft of the radius (0.2% vs -1.4%) ตามลำดับ	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
-----------------------	--------	---	---------	--	---	------------------------



Fogelman I 2000(85)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 84 ปี ขึ้นไป จำนวน 543 คน ถูกสุ่มกลุ่มทดลอง Risedronate 2.5 mg จำนวน 184 คน Risedronate 5 mg จำนวน 177 คน กลุ่ม เปรียบเทียบ จำนวน 180 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium 1000 mg/d	Risedronate 2.5 mg และ 5.0 mg	Placebo	- วัตถุประสงค์การศึกษาคือ เกิด กระดูกสันหลัง หักและไม่ใช่กระดูก สันหลังหัก - อยุ่ ละ ก า ร เปลี่ยนแปลงของค่า ความหนาแน่นของ มวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลที่ 24 เดือน lumbar spine BMD เพิ่มขึ้นจาก baseline 4% เมื่อได้รับยา Risedronate ขนาด 5 mg และ 1.4% เมื่อได้รับยา Risedronate ขนาด 2.5- mg เมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ	คุณภาพสูง (8 คะแนน)
Reginster JY 2000(59)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 1226 คน ได้รับ Placebo คน กลุ่มทดลอง 407 คน ได้รับ Risedronate 2.5 mg 408 คนและ 5 mg. 407 คน ไม่ได้รับยาใด 4 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium 1000 mg/d และ up to 500 IU/day vitamin D	Risedronate 2.5 mg และ 5.0 mg	Placebo	- วัตถุประสงค์การศึกษาคือ เกิดกระดูกสันหลัง หัก - อยุ่ ละ ก า ร เปลี่ยนแปลงของค่า ความหนาแน่นของ มวลกระดูก (%Change in BMD)	วัดผลที่ 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับยา Risedronate ขนาด 2.5 mg และ 5 mg เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ ระยะเวลา 2 ปี. พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Risedronate ขนาด 2.5 mg และ 5 mg มีการหักของกระดูกที่ตำแหน่ง กระดูกสันหลังไม่แตกต่างกัน	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

McClung MR 2001 (91)	RCT	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 5445 คน อายุ 70-79 ปี กลุ่มควบคุม 3624 คน และ กลุ่มที่ได้รับ Risedronate 2.5 mg จำนวน 1812 คน และ 5 mg. จำนวน 1812 คน	Risedronate 2.5 mg และ 5.0 mg	Placebo	Hip fracture incidence	Risedronate ลดการเกิดกระดูก สะโพกหักได้ 2.8 % และ กลุ่ม ควบคุม 3.9 % (relative risk, 0.7; 95 percent confidence interval, 0.6 to 0.9; P=0.02). .ในกลุ่มที่มีอายุ 70- 79 ปี Risedronate ลดการเกิดกระดูก สะโพกหัก ได้ 4.2 % และ กลุ่ม ควบคุม 5.1% ในกลุ่มที่มีอายุ >80 ปี (P=0.35).	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
Sorensen OH 2003 (92)	RCT	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 265 คน อายุ <85ปี กลุ่มทดลองได้รับยาหลอก จำนวน 130 คน และได้รับ Risedronate 5 mg. จำนวน 135 คน	Risedronate 5.0 mg	Placebo	อุบัติการณ์การเกิด กระดูกหักและ ร้อยละ การเปลี่ยนแปลงของค่า ความหนาแน่นของมวล กระดูก (%Change in BMD)	Risedronate ลดการเกิดกระดูกสัน หลังหักใหม่ ในปี 4 และ 5 59% (95% CI, 19 to 79%, P_ 0.01) โดย เปรียบเทียบปีที่ 3 49% เพิ่มค่า ความหนาแน่นมวลกระดูกที่ ตำแหน่ง lumbar spine ในปี 5 เท่ากับ 9.3% (P_ 0.001).	คุณภาพสูง (6 คะแนน)

Hooper MJ 2005 (93)	RCT,DB	จำนวน 383 คน อายุ 42-63 ปี กลุ่มทดลองได้รับ ยาหลอก จำนวน 126 คน และได้รับ Risedronate 5 mg. จำนวน 128 คน และ Risedronate 5 mg. จำนวน 129 คน ผู้เข้าร่วม การทดลองทุกคนได้รับ calcium 1000 mg/d	Risedronate 2.5 mg และ 5.0 mg	Placebo	- ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของความหนาแน่นของ มวลกระดูก (%Change in BMD)	วันที่ 24 เดือน BMD ในกลุ่มที่ ได้รับ Risedronate 5 mg เปรียบเทียบ กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าค่า BMD แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ ตำแหน่งต่างๆ ดังนี้ 4.5 +/- 0.45% lumbar spine, 3.3 +/- 0.49% femoral neck, และ 4.3 +/- 0.67% femoral trochanter	คุณภาพสูง (8 คะแนน)
LI Yuming 2005 (94)	RCT	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 54 คน อายุ 45-68 ปี ติดตามระยะเวลา 1 ปี จำนวน 60 คน ถูกสุ่มกลุ่มทดลอง Risedronate 5 mg จำนวน 30 คน กลุ่มควบคุม จำนวน 30 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุก คน ได้รับ Calcium 600 mg, vitamin D 125 U..	Risedronate 5.0 mg	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD)	Risedronate ขนาด 5 mg เพิ่ม BMD ที่ตำแหน่ง lumbar spine (3.29% +/- 1.18%, 4.51% +/- 1.64%) เทียบกับ กลุ่มควบคุม (-0.62% +/- 0.24%, 0.48% +/- 0.18%) ที่ระยะเวลา 6 และ 12 เดือน	คุณภาพต่ำ (5 คะแนน)

Välimäki MJ 2007 (95)	RCT,DB ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 171 คน ถูกสุ่มกลุ่ม ทดลอง Risedronate 5 mg จำนวน 114 คน กลุ่มควบคุม จำนวน 57 คน ผู้เข้าร่วมการ ทดลองทุกคนได้รับ Calcium 1000 mg, vitamin D 400 IU.	Risedronate 5 mg. Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD) และ Bone turnover (mean [SE] %Delta, +4.49% [0.38%] and +0.05% [0.54%], respectively; P < 0.001).	วัดค่า LS BMD เพิ่มขึ้นอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ จากค่าเริ่มต้นใน กลุ่มที่ได้รับยา Risedronate (P < 0.05) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (mean [SE] %Delta, +4.49% [0.38%] and +0.05% [0.54%], respectively; P < 0.001).	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
Masud T 2009 (96)	RCT,DB ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุมากกว่า 70 ปี จำนวน 1656 คน ถูกสุ่มกลุ่มทดลอง Risedronate 2.5 หรือ 5 mg จำนวน 1090 คน กลุ่ม ควบคุม จำนวน 566 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ Calcium 1000 mg, vitamin D 400 IU.	Risedronate 2.5,5 mg. Placebo	วัดอัตราการเกิดกระดูก สะโพกหัก Risedronate และ 7.4% ในกลุ่ม ควบคุม (relative risk 0.54; 95% confidence interval 0.32-0.91; P = 0.019) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ	ที่ระยะเวลา 3 ปี พบว่าเกิดกระดูก สะโพกหัก 3.8% ในกลุ่มที่ได้รับ Risedronate และ 7.4% ในกลุ่ม ควบคุม (relative risk 0.54; 95% confidence interval 0.32-0.91; P = 0.019) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ	คุณภาพสูง (9 คะแนน)

Reid IR 2002(20)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 351 คน อายุ 45-80 ปี ถูกสุ่มเป็นกลุ่มทดลอง ได้รับ Zoledronate 0.25,0.5,1.4 mg จำนวน 60,58,53,61 และ 60 คน ตามลำดับ คนแต่ละกลุ่ม เปรียบเทียบกับ 59 คน	Zoledronate (0.25,0.5,1.4 mg)	Placebo	- ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD) และอัตราการไม่พึง ประสงค์	- วัดค่าการเปลี่ยนแปลง BMD ที่ ระยะเวลา 12 เดือน พบว่า ที่ ตำแหน่ง spine 4.3% เป็น 5.1 เมื่อ เทียบกับ placebo group (P<0.001) และตำแหน่ง femoral เพิ่มขึ้นจาก 3.1% เป็น 3.5% เมื่อเทียบกับกลุ่ม เปรียบเทียบกับ (P<0.001) และ ผลข้างเคียงไม่มีความแตกต่างกัน	คุณภาพสูง (6 คะแนน)	
Black DM 2007(97) Popp AW 2013 (98)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 7,765 คน ถูกสุ่มเป็น กลุ่มทดลอง 3,889 คน และ กลุ่มเปรียบเทียบ 3,876 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium (1000 to 1500 mg) และ vitamin D (800 to 1200 IU).	Zoledronate (5 mg)	Placebo	วัดการหัก โดยแบ่งเป็น Primary end points - Morphometric vertebral fracture (stratum 1) - Hip fracture Secondary end points - Nonvertebral fracture - Any clinical fracture - Clinical vertebral fracture	มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติที่ Primary end points และ Secondary end points Primary end points - Morphometric vertebral fracture (stratum 1) - Hip fracture Secondary end points - Nonvertebral fracture - Any clinical fracture - Clinical vertebral fracture	คุณภาพสูง (7 คะแนน)	

McClung MR 2009 (99)	RCT,DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 581 คน ถูกสุ่มเป็น กลุ่มทดลอง Zoledronate 2x5 mg 198 คน , Zoledronate 1x5 mg 181 คน และกลุ่ม เปรียบเทียบ 202 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ 500-1,200-mg calcium และ vitamin D 400-800 IU	Zoledronate (5 mg)	Placebo	- ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของค่าความหนาแน่น ของมวลกระดูก (%Change in BMD) และอาการไม่พึง ประสงค์	ระยะเวลา 24 เดือน วัดค่าการ เปลี่ยนแปลง BMD ที่ตำแหน่ง lumbar spine ในกลุ่มที่ได้รับยา Zoledronate เปรียบเทียบกับกลุ่ม เปรียบเทียบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (5.18% , 4.42% และ -1.32%, ตามลำดับ $P<.001$ ) และ ผลข้างเคียงไม่มีความแตกต่างกัน	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
Hwang JS 2011 (100)	RCT, DB	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 323 คน ถูกสุ่มเป็น กลุ่มทดลอง 163 คนและ กลุ่มเปรียบเทียบ 160 คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน ได้รับ calcium (1000to 1500 mg) และ vitamin D (400 to 1200 IU).	Zoledronate (5 mg)	Placebo	วัดการหักของกระดูก สันหลัง ร้อยละการ เปลี่ยนแปลงของค่า ความหนาแน่นของ มวลกระดูก (%Change in BMD)	กลุ่มที่ได้รับ Zoledronate พบว่าเกิด กระดูกสันหลังหัก ลดลง ( $P<0.05$ ). อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพิ่ม BMD เท่ากับ 4.9% , 4.3% , และ 7.0% ที่ ตำแหน่ง hip, femoral neck, และ trochanter ตามลำดับ ( $P<0.001$ ).	คุณภาพสูง (7 คะแนน)



Grey A	RCT,D	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน	zoledronate 1, 2.5.or 5 mg	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง	วัดผลที่ 12 เดือน	change in spine BMD	คุณภาพสูง
2012	B	จำนวน 180 คน ถูกสุ่มกลุ่ม	5 mg		ของค่าความหนาแน่น	พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา	zoledronate	(7 คะแนน)
(101)		ทดลอง ได้รับ Zoledronate			ของมวลกระดูก	มากกว่ากลุ่มควบคุม [mean (95%		
		ขนาด 1,2.5,5 mg กลุ่มละ 45			(%Change in BMD) และ	confidence interval) difference และ		
		คน และกลุ่มเปรียบเทียบ 45			biochemical markers	กลุ่มเปรียบเทียบ เป็น 3.5% (2.2-4.8%)		
		คน ผู้เข้าร่วมการทดลองทุกคน				ในขนาดยา 1 mg, 4.0% (2.7-5.3%) ใน		
		ได้รับ 1 g calcium/day ตลอด				ขนาดยา 2.5 mg, และ 3.6% (2.3-4.9%)		
		ระยะเวลา 5 ปี และ Vitamin D				ในขนาดยา 5 mg zoledronate,		
		1,000 IU daily				P<0.001 for each dose]		
Bai H	RCT,D	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน	Zoledronate 5 mg	Placebo	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง	BMD	ที่ตำแหน่ง	L1-L4 คุณภาพสูง
2013	B	จำนวน 483 คน ถูกสุ่มกลุ่ม			ของค่าความหนาแน่น	vertebrae,total hip, femoral neck และ		(6 คะแนน)
(102)		ทดลอง ZOL group 242 คน			ของมวลกระดูก	trochanter มีค่าดังนี้ 0.24, 0.28, 0.31		
		และกลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน			(%Change in BMD)	และ 0.22 ในกลุ่ม ZOL group. ส่วน		
		241 คน ผู้เข้าร่วมการทดลอง				adverse events ไม่แตกต่างกัน		
		ทุกคน ได้รับ 600 mg elemental						
		calcium และ 400 IU vitamin D						

ผู้วิจัยนำงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกมาจัดทำแบบบันทึกข้อมูล (data extraction form) ซึ่งประกอบด้วย หัวข้อหลัก คือ ยาที่ทำการศึกษา ชื่อผู้วิจัย ปีที่ตีพิมพ์ ขนาดยา อายุ ระยะเวลาการศึกษา จำนวน ผู้เข้าร่วมการศึกษา สถานที่ทำการศึกษา โดยการศึกษาที่นำมาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ทั้งหมด 49 บทความ เป็นการศึกษาที่ถูกตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1994 ถึง ค.ศ. 2013 มีรูปแบบการศึกษา เป็นรูปแบบ Randomized Controlled Trials (RCTs) ทั้งหมด ระยะเวลาที่ในการศึกษาประมาณ 1-3 ปี และมีบางการศึกษาที่ติดตามผู้เข้าร่วมการวิจัยนาน 10 ปี ซึ่งผลการสกัดข้อมูลจากการทบทวน วรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้ (systematic review results) แสดงใน รายละเอียดในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก

ยา	การศึกษา	ปีที่ตีพิมพ์	ขนาดยา (mg)	อายุ (ปี)	ระยะเวลา (ปี)	จำนวนผู้เข้าร่วมการทดลอง (คน)	สถานที่ทดลอง
Alendronate	Rossini M (66)	1994	20	59-69	1.5	30	ทวีปยุโรป
	Chesnut CH (52)	1995	5,40	42-75	2	188	ทวีปยุโรป
	Liberman UA (51)	1995	5,10,20	45-80	3	881	ทวีปยุโรป,ทวีปออสเตรเลีย,ทวีปอเมริกา
	Adami S (67)	1995	10,20	48-76	2	286	ประเทศอิตาลี
	Black DM (11)	1996	5,10	55-81	2	2027	ทวีปอเมริกา
	Ensrud KE (68)	1997	5,10	55-81	2	2027	ทวีปอเมริกา
	Bone G (70)	1997	2.5,5	60-85	2	359	ทวีปยุโรป
	Cumming SR (53)	1998	5,10	45-80	4	4432	ทวีปยุโรป
	Hosking J (71)	1998	1,2.5,6	45-59	2	1609	ทวีปยุโรป
	Greenspan SL (72)	1998	5	>65	2.5	120	ประเทศสหรัฐอเมริกา
Pols P (73)	1999	10	<85	1	1908	ทวีปยุโรป, ทวีปออสเตรเลีย, ทวีปอเมริกา, ทวีปแอฟริกา,ทวีป	

							เอเชีย
	Black DM (69)	2000	5,10	55-80	2	6459	ทวีปอเมริกา
	Kung AW (74)	2000	10	<75	1	70	ประเทศจีน
	Lau EM (75)	2000	10	60-79	1	78	ประเทศจีน (ฮ่องกง)
	Bell NH (76)	2002	10	45-88	2	65	ทวีปอเมริกา
	Greenspan SL (77)	2002	10	70-79	2	327	ทวีปอเมริกา
	Johnell O(78)	2002	10	>75	2	331	ทวีปออสเตรเลีย, ทวีปยุโรป,ทวีป แอฟริกา
	Ascott-Evans (79)	2003	10	<80	1	144	ทวีปออสเตรเลีย, ทวีปยุโรป,ทวีป แอฟริกา
	McClung MR (80)	2006	70	>80	1	412	ทวีปอเมริกา
	Lewiecki EM (81)	2007	70	>80	1	412	ทวีปอเมริกา
Clodronate	Giannini S (103)	1993	400	42-79	1	52	ทวีปยุโรป
	McCloskey E (14)	2004	800	<70	3	593	ทวีปยุโรป
Etidronate	Watt NB (82)	1990	400	>75	2	429	ทวีปอเมริกา
	Meunier PJ (83)	1997	400	45-57	1	54	ทวีปยุโรป
	Herd RJM (84)	1997	400	37-66	วัดผล 2 ปี ติดตาม 10 ปี	152	ทวีปยุโรป
	Fogelman I (85)	2000	400	60	3	121	ทวีปอเมริกา
	Adami S (86)	2000	400	60	2	107	ทวีปยุโรป
Ibandronate	Ravn P (87)	1996	0.5,1,2.5,5	<75	1	180	ประเทศเดนมาร์ก
	Stakkestad (88)	2003	0.5,1,2	60	1	629	ประเทศนอร์เวย์, ประเทศรัฐเซีย
	Tanko LB (89)	2003	5,10,20	60	2	630	ทวีปอเมริกา
	Chesnut CH (56)	2004	2.5	55-80	3	2946	ทวีปยุโรป

	McClung (90)	2009	150	45-60	1	160	ทวีปอเมริกา
Risedronate	Mortensen L (19)	1998	5	60	3	111	ประเทศเดนมาร์ก
	Harris ST (58)	1999	2.5,5	<85	3	2458	ทวีปอเมริกา
	Fogelman I (85)	2000	2.5,5	>80	2	543	ทวีปยุโรป
	Reginster J.-Y. (59)	2000	2.5,5	>85	3	1226	ทวีปยุโรป,ทวีปออสเตรเลีย
	McClung MR (91)	2001	2.5,5	70-79	3	5445	ทวีปยุโรป,ทวีปออสเตรเลีย,ทวีปอเมริกา
	Sorensen OH (92)	2003	5	<85	5	292	ทวีปยุโรป,ทวีปออสเตรเลีย
	Hooper MJ (93)	2005	2.5,5	42-63	3	383	ทวีปออสเตรเลีย
	LI Yuming (94)	2005	5	45-68	1	54	ประเทศจีน
	Välimäki MJ (95)	2007	5	65.9	2	171	ทวีปยุโรป
	Masud T (96)	2009	2.5,5	>70	3	1656	ทวีปยุโรป,ทวีปออสเตรเลีย,ทวีปอเมริกา
Zoledronate	Reid IR (20)	2002	0.25,0.5,1,4	45-80	1	351	ทวีปยุโรป, ทวีปอเมริกา
	Black DM (97)	2007	5	65-89	3	7765	Multicenter
	McClung MR (99)	2009	5	>45	1	1140	Multicenter
	Hwang JS (100)	2011	5	64-88	2	323	ประเทศจีน (ไต้หวันและฮ่องกง)
	Grey A (101)	2012	1,2.5,5	70	1	627	ทวีปออสเตรเลีย
	Popp AW (98)	2013	5	65-89	3	107	ทวีปยุโรป
	Bai H (102)	2013	5	65	2	694	ประเทศจีน

ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกสามารถสรุปได้ ดังนี้ (ตารางที่ 6)

- Alendronate พบงานวิจัยจำนวน 17 บทความ ปีที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ ค.ศ.1994 – ค.ศ. 2007 ขนาดยาตั้งแต่ 1-70 mg อายุผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 42->80 ปี ระยะเวลาตั้งแต่ 1-4 ปี จำนวน

ผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 30-6459 คน ทำการศึกษาในสถานที่ต่างๆ ได้แก่ ทวีปยุโรป, ทวีปออสเตรเลีย, ทวีปอเมริกา, ทวีปแอฟริกา, ทวีปเอเชีย

- Clodronate พบงานวิจัยจำนวน 2 บทความ ปีที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ ค.ศ.1993 – ค.ศ. 2004 ขนาดยาตั้งแต่ 400-800 mg อายุผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 37 - >75 ปี ระยะเวลาตั้งแต่ 1-3 ปี จำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 52-677 คน ทำการศึกษาในสถานที่ต่างๆ ได้แก่ ทวีปยุโรป
- Etidronate พบงานวิจัยจำนวน 5 บทความ ปีที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ ค.ศ.1990 – ค.ศ. 2000 ขนาดยา 400 mg อายุผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 42-79 ปี ระยะเวลาตั้งแต่ 1-3 ปี มี 1 การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยนาน 10 ปี คือการศึกษาของ Herd RJM จำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 54-429 คน ทำการศึกษาในสถานที่ต่างๆ ได้แก่ ทวีปยุโรปและทวีปอเมริกา
- Ibandronate พบงานวิจัยจำนวน 5 บทความ ปีที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ ค.ศ.1996 – ค.ศ. 2009 ขนาดยาตั้งแต่ 0.5 – 150 mg อายุผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 45-80 ปี ระยะเวลาตั้งแต่ 1-3 ปี จำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 160-2946 คน ทำการศึกษาในสถานที่ต่างๆ ได้แก่ ทวีปยุโรปและทวีปอเมริกา
- Risedronate พบงานวิจัยจำนวน 10 บทความ ปีที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ ค.ศ.1998 – ค.ศ. 2009 ขนาดยาตั้งแต่ 2.5 และ 5 mg อายุผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 42->85 ปี ระยะเวลาตั้งแต่ 1-3 ปี จำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 54-5445 คน ทำการศึกษาในสถานที่ต่างๆ ได้แก่ ทวีปยุโรป, ทวีปออสเตรเลีย, ทวีปอเมริกา, ทวีปเอเชีย
- Zoledronate พบงานวิจัยจำนวน 7 บทความ ปีที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ ค.ศ.2002 – ค.ศ. 2013 ขนาดยาตั้งแต่ 0.25 – 5 mg อายุผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 45-89 ปี ระยะเวลาตั้งแต่ 1-3 ปี จำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ 107-7765 คน ทำการศึกษาในสถานที่ต่างๆ ได้แก่ ทวีปยุโรป, ทวีปออสเตรเลีย, ทวีปอเมริกา, ทวีปเอเชีย

## ส่วนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ห่อภิรมประสิทธิผลของยาในกลุ่ม Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน

### 1.งานวิจัยของยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตในผลลัพธ์ที่เป็นอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก

- 1.1. งานวิจัยของยา Alendronate มีจำนวน 6 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 5 งานวิจัย และงานวิจัยคุณภาพต่ำ 1 งานวิจัย งานวิจัยทั้ง 6 งานวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบยา Alendronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 1 – 4 ปี ข้อมูลในงานวิจัยสามารถจำแนกผลลัพธ์เป็น การป้องกันการเกิดกระดูกหัก (primary prevention) และการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) ที่ตำแหน่ง

กระดูกสันหลัง (vertebral) ตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (non-vertebral) กระดูกหักที่สะโพก (Hip fracture) และกระดูกหักที่ตำแหน่งข้อมือ (Wrist fracture)

- 1.2. งานวิจัยของยา Clodronate มีจำนวน 2 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 1 งานวิจัยและงานวิจัยคุณภาพต่ำ 1 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Clodronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี ข้อมูลในงานวิจัยสามารถจำแนกผลลัพธ์เป็นการป้องกันกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (vertebral)
- 1.3. งานวิจัยของยา Etidronate มีจำนวน 2 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 2 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Etidronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 1-2 ปี ข้อมูลในงานวิจัยสามารถจำแนกผลลัพธ์เป็นการป้องกันกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (vertebral) และตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (non-vertebral)
- 1.4. งานวิจัยของยา Ibandronate มีจำนวน 1 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Ibandronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี ข้อมูลในงานวิจัยสามารถจำแนกผลลัพธ์เป็นการป้องกันกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (vertebral) และตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (non-vertebral)
- 1.5. งานวิจัยของยา Risedronate มีจำนวน 7 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 7 งานวิจัย งานวิจัยทั้ง 7 งานวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบยา Risedronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 2 – 3 ปี ข้อมูลในงานวิจัยสามารถจำแนกผลลัพธ์เป็นการป้องกันการเกิดกระดูกหัก (primary prevention) และการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (vertebral) ตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (non-vertebral) กระดูกหักที่สะโพก (Hip fracture) และกระดูกหักที่ตำแหน่งข้อมือ (Wrist fracture)
- 1.6. งานวิจัยของยา Zoledronate มีจำนวน 3 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 3 งานวิจัย งานวิจัยทั้ง 3 งานวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบยา Zoledronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 1 – 3 ปี ข้อมูลในงานวิจัยสามารถจำแนกผลลัพธ์เป็นการป้องกันการเกิดกระดูกหัก (primary prevention) และการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (vertebral) ตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (non-vertebral) และกระดูกหักที่สะโพก (Hip fracture) แต่ไม่พบการรายงานกระดูกหักที่ตำแหน่งข้อมือ (Wrist fracture)



2. งานวิจัยของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตในผลลัพ์ที่เป็นค่าความหนาแน่นมวลกระดูก (Bone mineral density; BMD)

2.1 งานวิจัยของยา Alendronate มีจำนวน 7 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 7 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Alendronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 2 – 3 ปี ที่ตำแหน่ง Femoral neck, Femoral trochanter ,Hip และ Lumbar spine

2.2 งานวิจัยของยา Clodronate มีจำนวน 1 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง เป็นการเปรียบเทียบยา Clodronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี ที่ตำแหน่ง Hip และ Lumbar spine

2.3 งานวิจัยของยา Etidronate มีจำนวน 4 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 4 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Etidronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 1-2 ปี ที่ตำแหน่ง Femoral neck, Femoral trochanter และ Lumbar spine

2.4 งานวิจัยของยา Ibandronate มีจำนวน 3 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Ibandronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษา 1-3 ปี ที่ตำแหน่ง Femoral neck, Femoral trochanter ,Hip และ Lumbar spine

2.5 งานวิจัยของยา Risedronate มีจำนวน 4 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 4 งานวิจัย งานวิจัยทั้ง 4 งานวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบยา Risedronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 2 – 3 ปี ที่ตำแหน่ง Femoral neck, Femoral trochanter และ Lumbar spine

2.6 งานวิจัยของยา Zoledronate มีจำนวน 2 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 2 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Zoledronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 1 – 3 ปี ที่ตำแหน่ง Femoral neck, Femoral trochanter ,Hip และ Lumbar spine

3. งานวิจัยของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตในผลลัพ์ที่เป็นอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction)

3.1 งานวิจัยของยา Alendronate มีจำนวน 8 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 8 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Alendronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 2 – 3 ปี ด้าน Acid regurgitation/reflux, Abdominal pain และ Esophageal ulcer

3.2 งานวิจัยของยา Clodronate ไม่พบรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้อง

3.3 งานวิจัยของยา Etidronate มีจำนวน 2 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 2 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Etidronate กับยาหลอกทั้งหมด ด้าน Abdominal pain, Influenza-like symptoms,

3.4 งานวิจัยของยา Ibandronate มีจำนวน 3 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Ibandronate กับยาหลอกทั้งหมด มีระยะเวลาในการศึกษา 1-3 ปี ด้าน Acid regurgitation/reflux, Esophageal ulcer , Influenza-like symptoms และ Myalgia

3.5 งานวิจัยของยา Risedronate มีจำนวน 6 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 6 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Risedronate กับยาหลอกทั้งหมด ด้าน Abdominal pain และ Esophageal ulcer

3.6 งานวิจัยของยา Zoledronate มีจำนวน 4 งานวิจัย เป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 4 งานวิจัย เป็นการเปรียบเทียบยา Zoledronate กับยาหลอกทั้งหมด ด้าน Influenza-like symptoms, Cardiovascular events Atrial fibrillation Serious adverse event, Myalgia และ Myocardial infarction

ประสิทธิผลของยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต

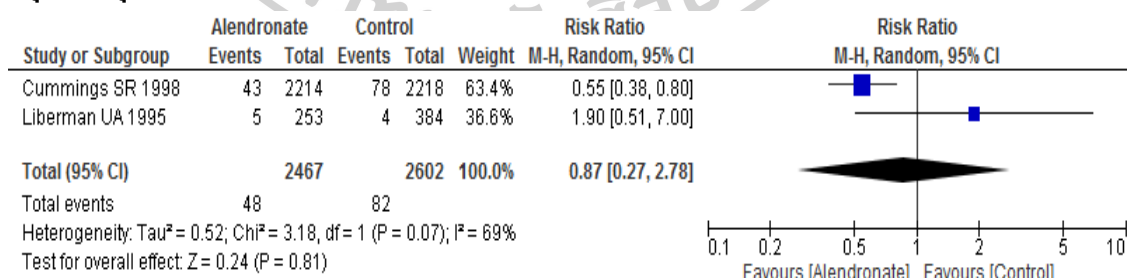
#### 4. อุบัติการณ์การหักของกระดูกที่บริเวณต่างๆ

ประสิทธิผลของยาในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ โดยวัดผลลัพธ์ที่เป็นอุบัติการณ์การหักของกระดูกที่บริเวณต่างๆ เป็นดังนี้

##### 4.1.1 ประสิทธิภาพของยา Alendronate

##### กรณีการรักษาแบบ primary prevention

##### A. ประสิทธิภาพของ Alendronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 4 Forest plot of vertebral fracture comparing between Alendronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 10 mg ที่ระยะเวลา 2-3 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture กรณีการรักษาแบบ primary prevention พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 2 การศึกษา (51, 53) โดย

พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.87 (95%CI 0.27, 2.78) แสดงให้เห็นว่า Alendronate สามารถลดโอกาสของการเกิดกระดูกหัก (vertebral fracture) ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

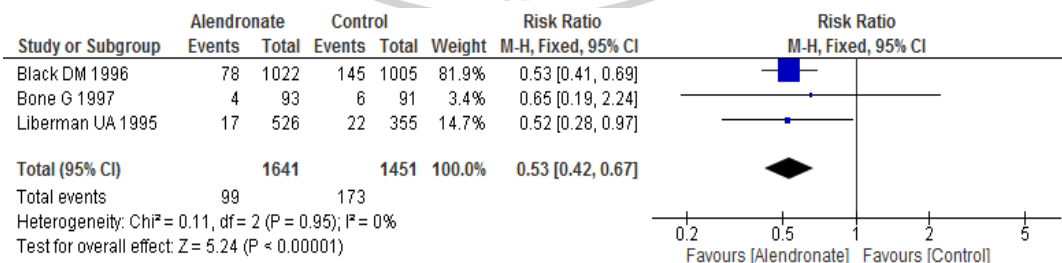
จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 10 mg ที่ระยะเวลา 2 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุนกรณีการรักษาแบบ primary prevention เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด non-vertebral fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 1 การศึกษา (53) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.89 (95%CI 0.76, 1.04) สามารถลดโอกาสของการเกิด non-vertebral fracture ได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียวแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 10 mg ที่ระยะเวลา 2 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุนกรณีการรักษาแบบ primary prevention เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด hip fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 1 การศึกษา (53) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.79 (95%CI 0.44, 1.44) สามารถลดโอกาสของการเกิด hip fracture ได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียวแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 10 mg ที่ระยะเวลา 2 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุนกรณีการรักษาแบบ primary prevention เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด wrist fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 1 การศึกษา (53) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 1.19 (95%CI 0.87, 1.62) สามารถลดโอกาสของการเกิด wrist fracture ได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียวแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.1.2 กรณีการรักษาแบบ secondary prevention

A) ประสิทธิภาพของ Alendronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

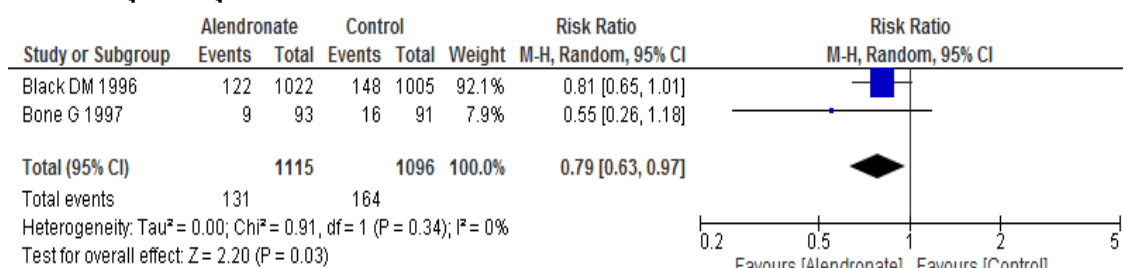


รูปที่ 5 Forest plot of vertebral fracture comparing between Alendronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห้ปริมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 5-10 mg ที่ระยะเวลา 2-3 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุนกรณีการรักษาแบบ secondary prevention เพื่อลดความเสี่ยงต่อการ

เกิด vertebral fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 3 การศึกษา (11, 51, 70) โดยพบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.53 (95%CI 0.42, 0.67) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า Alendronate สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด vertebral fracture ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

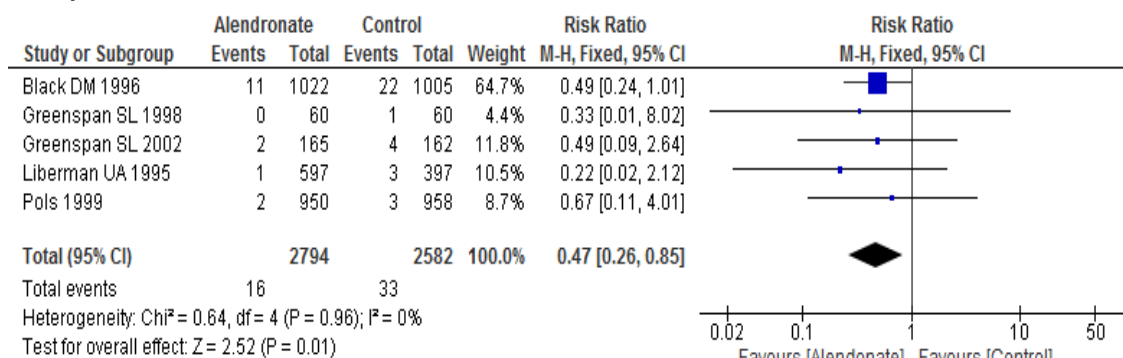
### B) ประสิทธิภาพของ Alendronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด non vertebral fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 6 Forest plot of non-vertebral fracture comparing between Alendronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 5-10mg ที่ระยะเวลา 2-3 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน กรณีการรักษาแบบ secondary prevention เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด non-vertebral fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา (11, 70) โดยพบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.63 (95%CI 0.49, 0.81) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า Alendronate สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด non-vertebral fracture ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

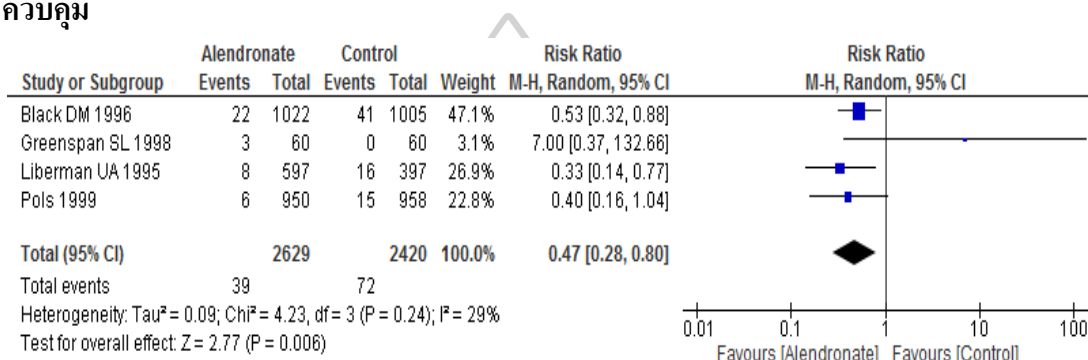
### C) ประสิทธิภาพของ Alendronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด hip fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 7 Forest plot of hip fracture comparing between Alendronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 5-10 mg ที่ระยะเวลา 2-3 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน กรณีการรักษาแบบ secondary prevention เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด hip fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 5 การศึกษา (11, 51, 72, 73, 77) โดยพบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.47 (95%CI 0.26, 0.85) แสดงให้เห็นว่า Alendronate สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด hip fracture ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### D) ประสิทธิภาพของ Alendronate ต่อการลดความเสี่ยงต่อการเกิด wrist fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



#### รูปที่ 8 Forest plot of wrist fracture comparing between Alendronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 5-10 mg ที่ระยะเวลา 2-3 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน กรณีการรักษาแบบ secondary prevention เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด wrist fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 4 การศึกษา (11, 51, 72, 73) โดยพบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.47 (95%CI 0.28, 0.80) แสดงให้เห็นว่า Alendronate สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด wrist fracture ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.2 ประสิทธิภาพของ Clodronate

จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของ Clodronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด non-vertebral fracture พบว่ามีงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 1 การศึกษา (54) ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของยา Clodronate ได้

#### 4.3 ประสิทธิภาพของ Etidronate

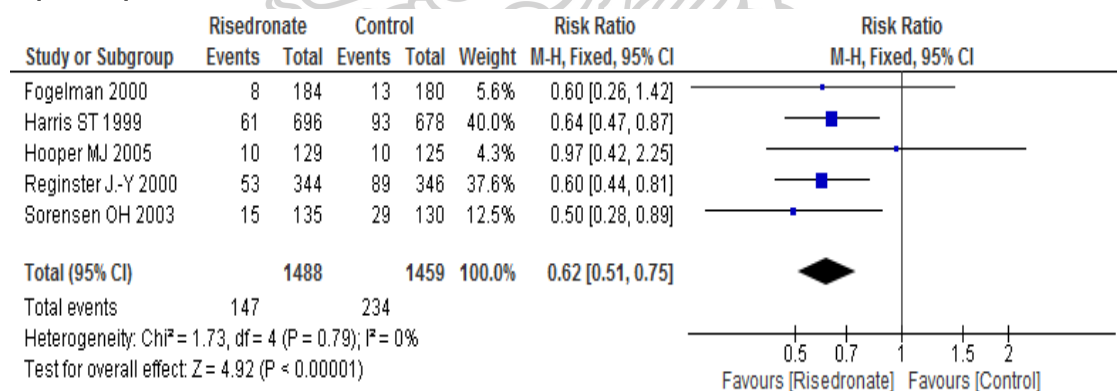
จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของ Etidronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture และ non-vertebral fracture พบว่ามีงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 1 การศึกษา (82) ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของยา Etidronate ได้

#### 4.4 ประสิทธิภาพของ Ibandronate

จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของ Ibandronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture และ non-vertebral fracture พบว่ามีงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 1 การศึกษา (56) ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของยา Ibandronate ได้

#### 4.5 ประสิทธิภาพของ Risedronate

##### A) ประสิทธิภาพของ Risedronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

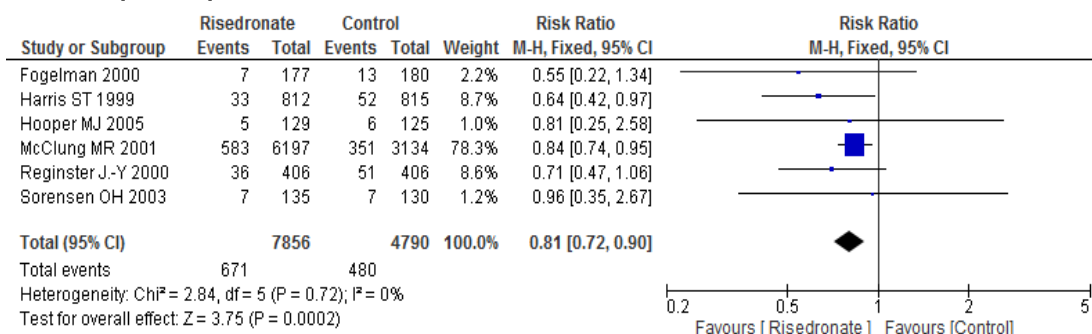


รูปที่ 9 Forest plot of vertebral fracture comparing between Risedronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Risedronate ขนาด 5 mg ระยะเวลา 2-5 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture โดยมีการวิเคราะห์ห่อค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของประสิทธิผลของยาจากการศึกษาแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 5 การศึกษา (58, 59, 85, 92, 93) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.62 (95%CI 0.51, 0.75) แสดงให้เห็นว่า Risedronate สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด vertebral fracture ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



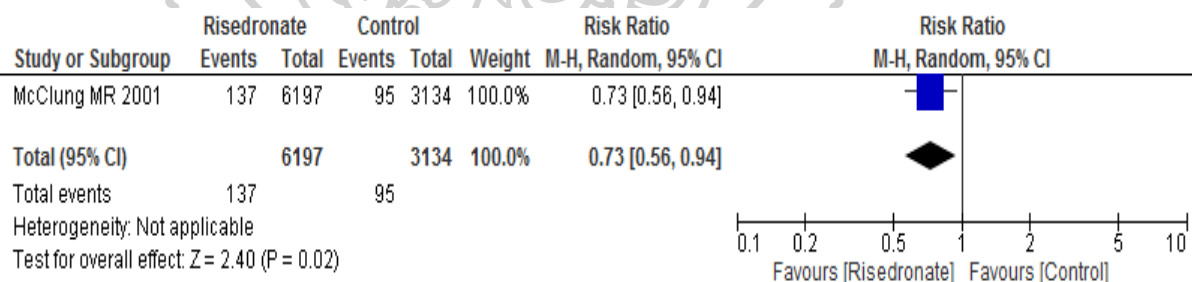
## B) ประสิทธิภาพของ Risedronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด non vertebral fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 10 Forest plot of non-vertebral fracture comparing between Risedronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห้ปริมาณประสิทธิผลของ Risedronate ขนาด 5 mg ระยะเวลา 2-5 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด non-vertebral fracture โดยมีการวิเคราะห์ห้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของประสิทธิผลของยาจากการศึกษาแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 6 การศึกษา(58, 59, 85, 91-93) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.81 (95%CI 0.72, 0.90) แสดงให้เห็นว่า Risedronate สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด vertebral fracture ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## C) ประสิทธิภาพของ Risedronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด hip fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 11 Forest plot of hip fracture comparing between Risedronate and control

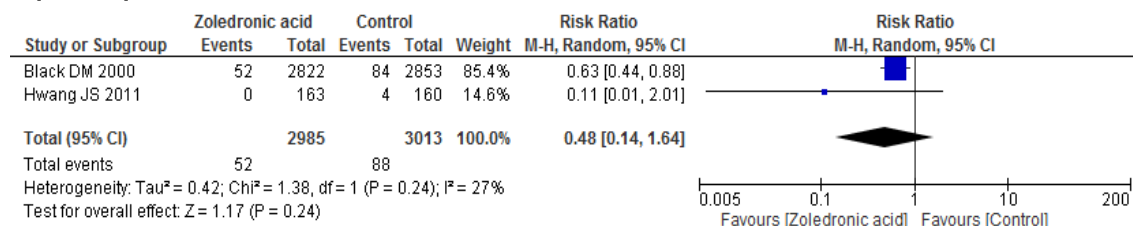
จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของ Risedronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด hip fracture พบว่ามีงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 1 การศึกษา (91) ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห้ปริมาณประสิทธิผลของยา Risedronate ได้

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Risedronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิในการลดความเสี่ยงต่อการ

เกิด wrist fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 1 การศึกษา (95) ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของยา Risedronate ได้

#### 4.6 ประสิทธิภาพของ Zoledronate

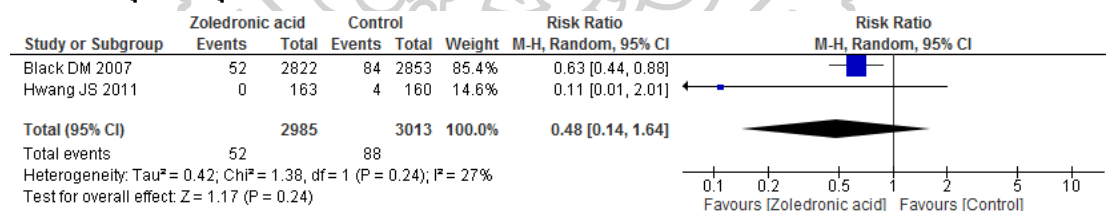
##### A) ประสิทธิภาพของ Zoledronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 12 Forest plot of vertebral fracture comparing between Zoledronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Zoledronate ขนาด 5 mg ต่อปี ระยะเวลา 1-3 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุนที่เป็นการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา (97, 100) โดยพบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.48 (95%CI 0.14, 1.64) แสดงให้เห็นว่า Zoledronate สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด vertebral fracture ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

##### B) ประสิทธิภาพของ Zoledronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด non vertebral fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

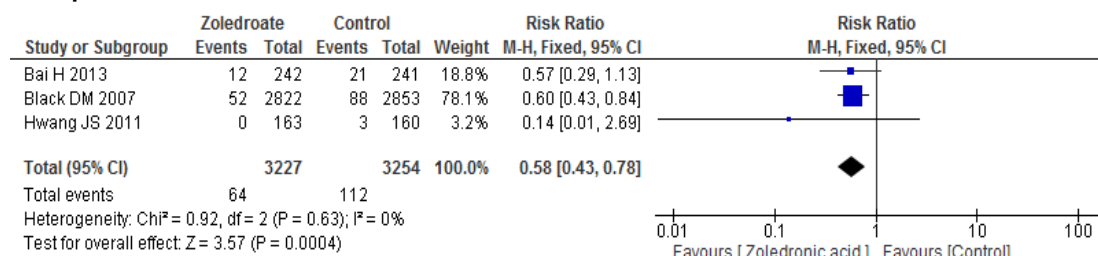


รูปที่ 13 Forest plot of non vertebral fracture comparing between Zoledronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Zoledronate ขนาด 5 mg ต่อปี ระยะเวลา 1-3 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุนที่เป็นการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด non-vertebral fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา (97, 100) โดยพบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.76 (95%CI 0.66, 0.88) แสดงให้เห็นว่า Zoledronate สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด non-vertebral fracture ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### C) ประสิทธิภาพของ Zoledronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด hip fracture เมื่อเทียบกับกลุ่ม

#### ควบคุม



รูปที่ 14 Forest plot of hip fracture comparing between Zoledronate and control

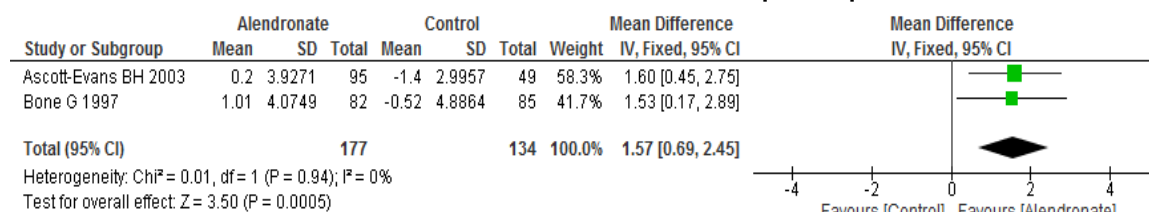
จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Zoledronate ขนาด 5 mg ต่อปี ระยะเวลา 1-3 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุนที่เป็นการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด hip fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 3 การศึกษา (97, 100, 102) โดยพบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.76 (95%CI 0.66, 0.88) แสดงให้เห็นว่า Zoledronate สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด hip fracture ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 5. การเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD))

ประสิทธิผลของยาในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ โดยวัดผลลัพธ์ที่เป็นการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก เป็นดังนี้

#### 5.1 ประสิทธิภาพของ Alendronate

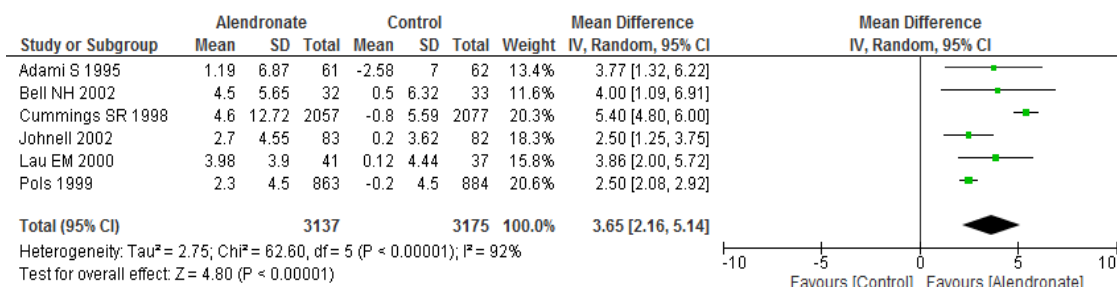
#### A) ประสิทธิภาพของ Alendronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 15 Forest plot of femoral neck comparing between Alendronate 5 mg and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 5 mg ระยะเวลา 1 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (%)

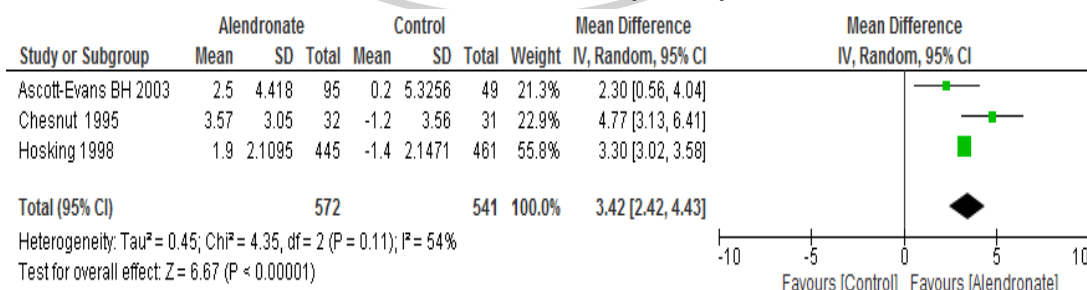
change in BMD) ตำแหน่ง Femoral neck พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา (70, 79) โดยพบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 1.57 (95%CI 0.69, 2.45) แสดงให้เห็นว่า Alendronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Femoral neck ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 16 Forest plot of femoral neck comparing between Alendronate 10 mg and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 10 mg ระยะเวลา 1-2 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง Femoral neck พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 6 การศึกษา (53, 67, 73, 75, 76, 78) โดยพบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 3.65 (95%CI 2.16, 5.14) แสดงให้เห็นว่า Alendronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Femoral neck ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

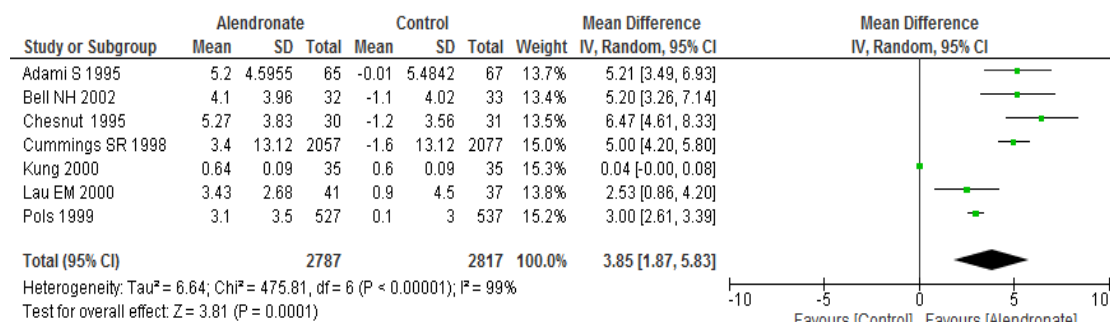
### B) ประสิทธิภาพของ Alendronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Hip เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 17 Forest plot of hip comparing between Alendronate 5 mg and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 5 mg ระยะเวลา 1-2 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง hip พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 3 การศึกษา (52, 71, 79)

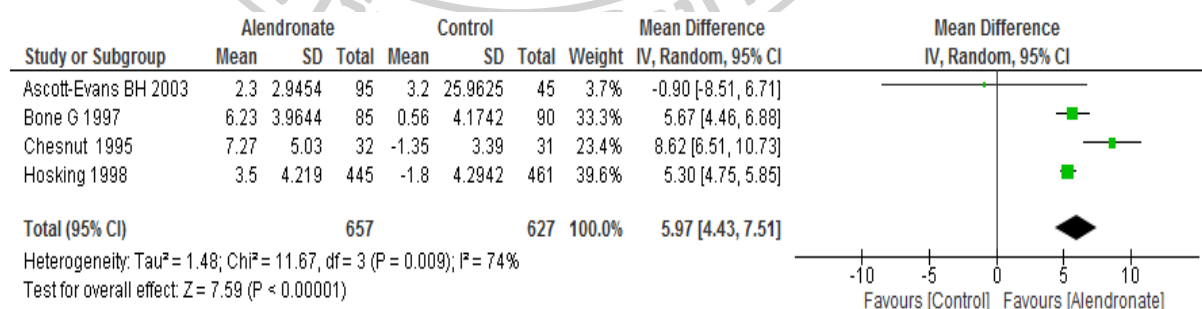
พบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 3.42 (95%CI 2.42, 4.43) แสดงให้เห็นว่า Alendronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง hip ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 18 Forest plot of hip comparing between Alendronate 10 mg and control

จากผลการวิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 5 mg ระยะเวลา 1-2 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง hip พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 7 การศึกษา (52, 53, 67, 73-76) พบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 3.85 (95%CI 1.87, 5.83) แสดงให้เห็นว่า Alendronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง hip ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

C) ประสิทธิผลของ Alendronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

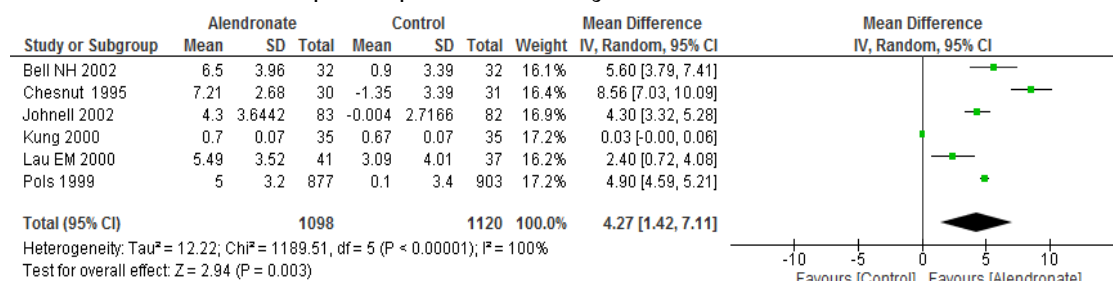


รูปที่ 19 Forest plot of lumbar spine comparing between Alendronate 5 mg and control

จากผลการวิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 5 mg ระยะเวลา 1-2 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง lumbar spine พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 4 การศึกษา(52, 70, 71, 79) พบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 5.97 (95%CI 4.43, 7.51) แสดงให้เห็น



ว่า Alendronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง lumbar spine ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 20 Forest plot of lumbar spine comparing between Alendronate 10 mg and control

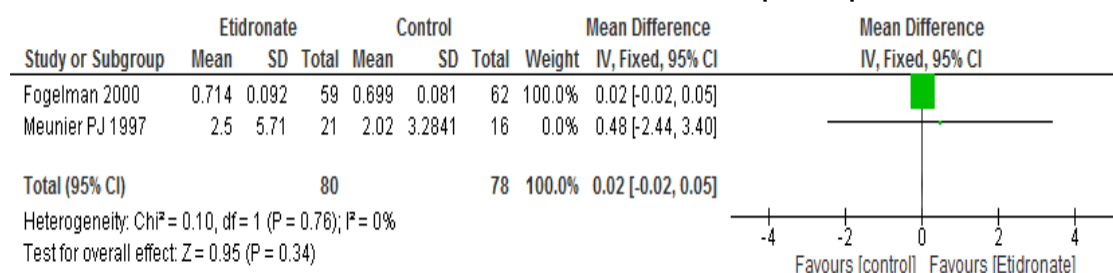
จากผลการวิเคราะห์ห้ปริมาณประสิทธิผลของ Alendronate ขนาด 10 mg ระยะเวลา 1-2 ปี ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง lumbar spine พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 6 การศึกษา (52, 73-76, 78) พบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 4.27 (95%CI 1.42, 7.11) แสดงให้เห็นว่า Alendronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง lumbar spine ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 5.2 ประสิทธิภาพของ Clodronate

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Clodronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Hip และ Lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 1 การศึกษา (14) ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห้ปริมาณประสิทธิผลของยาได้

## 5.3 ประสิทธิภาพของ Etidronate

A) ประสิทธิภาพของ Etidronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

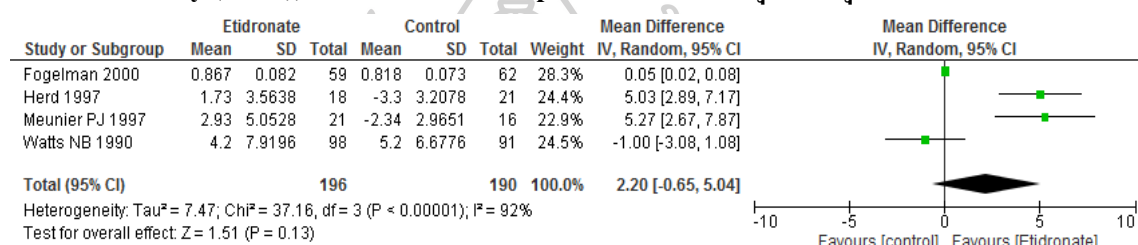


รูปที่ 21 Forest plot of Femoral neck comparing between Etidronate and control



จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Etidronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง Femoral neck พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา (83, 85) โดยพบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 0.02 (95%CI -0.02, 0.05) แสดงให้เห็นว่า Etidronate มีประสิทธิผลในการรักษา โดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Femoral neck ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

### B) ประสิทธิผลของ Etidronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

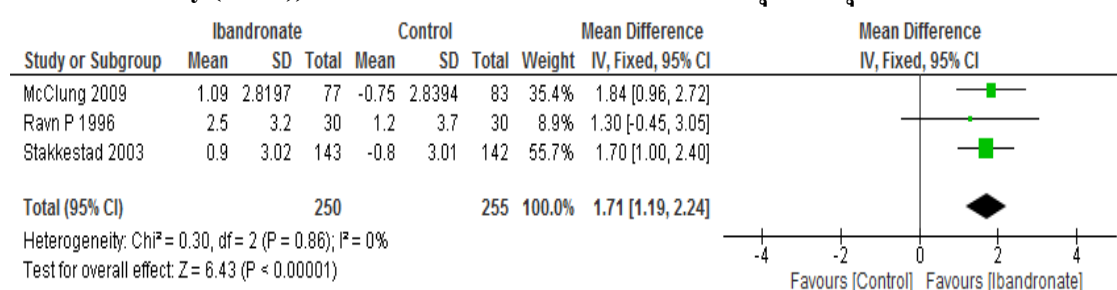


#### รูปที่ 22 Forest plot of Lumbar spine comparing between etidronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Etidronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง Lumbar spine พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 4 การศึกษา (82-85) โดยพบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 2.20 (95%CI -0.65, 5.04) แสดงให้เห็นว่า Etidronate มีประสิทธิผลในการรักษา โดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Lumbar spine ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

### 5.4 ประสิทธิผลของ Ibandronate

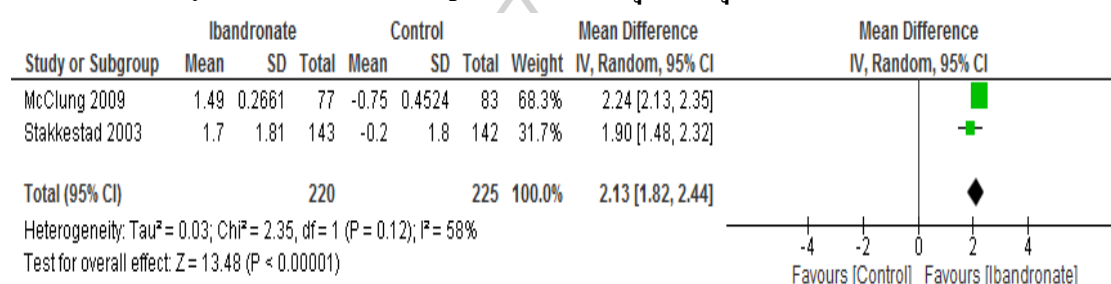
#### A) ประสิทธิผลของ Ibandronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



#### รูปที่ 23 Forest plot of Femoral neck comparing between Ibandronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Ibandronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนโดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง Femoral neck พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 3 การศึกษา (87, 88, 90) โดยพบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 1.71 (95%CI 1.19, 2.24) แสดงให้เห็นว่า Ibandronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Femoral neck ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

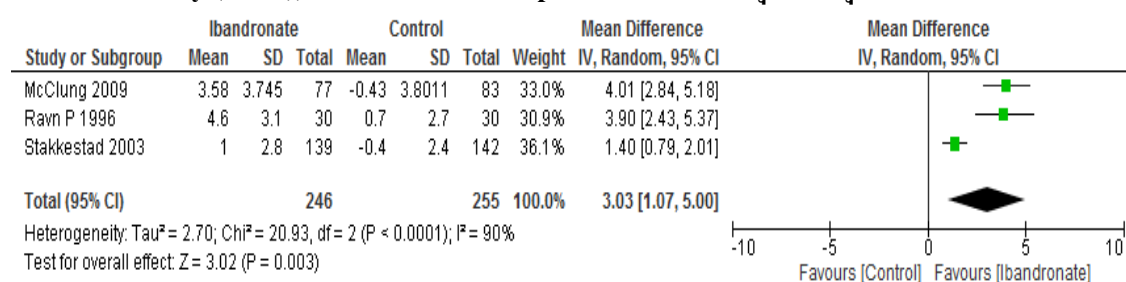
### B) ประสิทธิผลของ Ibandronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Hip เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 24 Forest plot of Hip comparing between Ibandronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Ibandronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนโดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง Hip พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 2 การศึกษา (88, 90) พบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 2.13 (95%CI 1.82, 2.44) แสดงให้เห็นว่า Ibandronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Hip ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### C) ประสิทธิผลของ Ibandronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

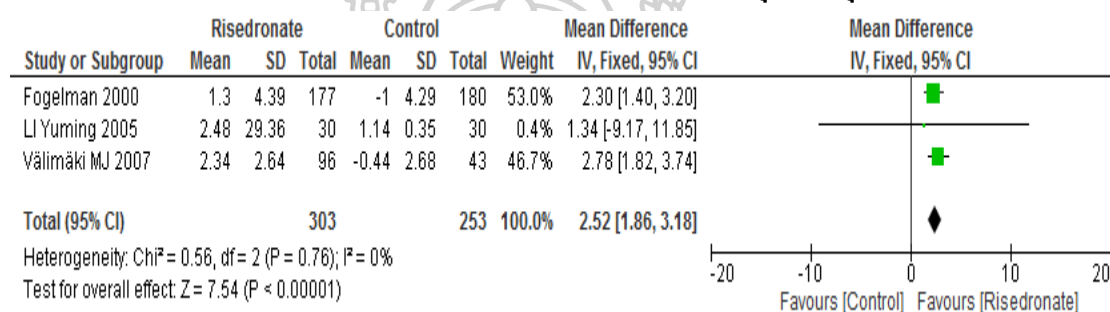


รูปที่ 25 Forest plot of Lumbar spine comparing between Ibandronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Ibandronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนโดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง Lumbar spine พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 3 การศึกษา(87, 88, 90) พบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 3.03 (95%CI 1.07, 5.00) แสดงให้เห็นว่า Ibandronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Lumbar spine ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 5.5 ประสิทธิภาพของ Risedronate

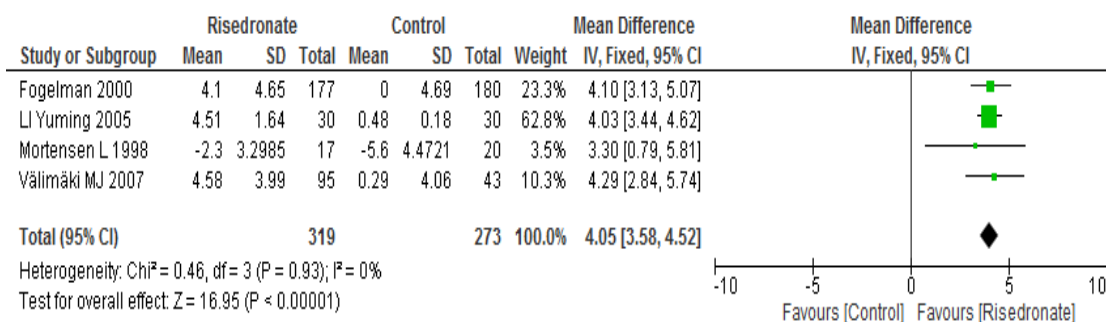
### A) ประสิทธิภาพของ Risedronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



### รูปที่ 26 Forest plot of Femoral neck comparing between Risedronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของ Risedronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนโดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง Femoral neck พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 3 การศึกษา (85, 94, 95) โดยพบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 2.52 (95%CI 1.86, 3.18) แสดงให้เห็นว่า Risedronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Femoral neck ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### B) ประสิทธิภาพของ Risedronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



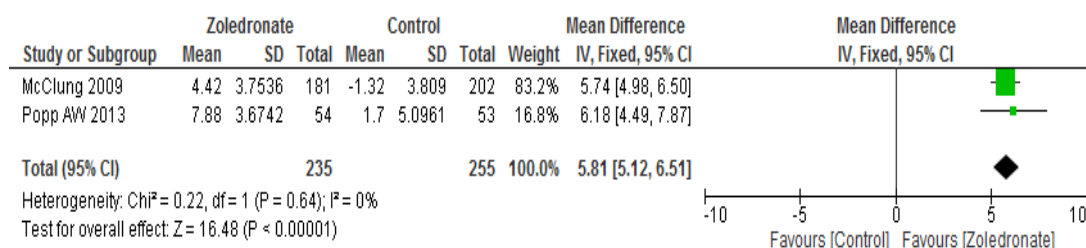
รูปที่ 27 Forest plot of Lumbar spine comparing between Risedronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห้กิมานประสิทธิผลของ Risedronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง Lumbar spine พบการศึกษาแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 4 การศึกษา (19, 85, 94, 95) โดยพบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 4.05 (95%CI 3.58, 4.52) แสดงให้เห็นว่า Risedronate มีประสิทธิผลในการรักษาโดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Lumbar spine ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 5.6 ประสิทธิภาพของ Zoledronate

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Zoledronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ที่ตำแหน่ง Femoral neck และ Hip พบการศึกษาแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 1 การศึกษา (99) ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห้กิมานประสิทธิผลของยาได้

ประสิทธิภาพของ Zoledronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



รูปที่ 28 Forest plot of Lumbar spine comparing between Zoledronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห้กิมานประสิทธิผลของ Zoledronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (% change in BMD) ตำแหน่ง Lumbar

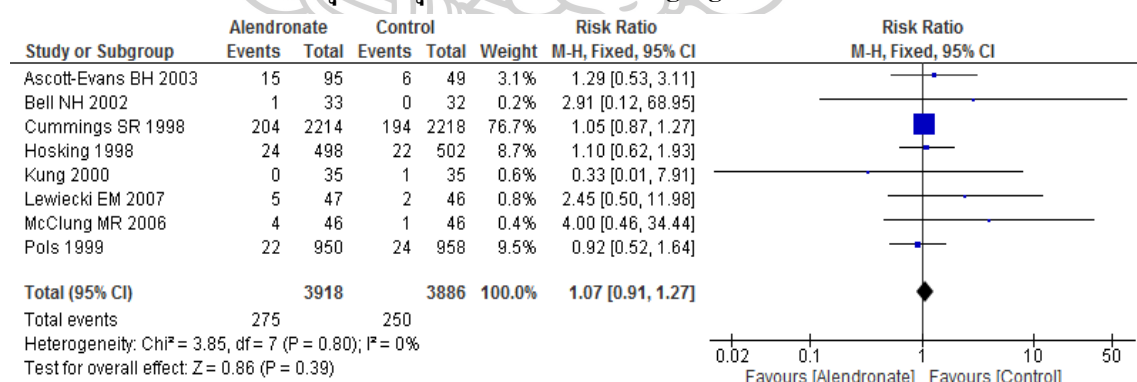
spine พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา (98, 99) โดยพบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 5.81 (95%CI 5.12, 6.51) แสดงให้เห็นว่า Risedronate มีประสิทธิผลในการรักษา โดยสามารถป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกตำแหน่ง Lumber spine ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 7. ความปลอดภัยของการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Bisphosphonate ด้านอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction)

ความปลอดภัยของยาในกลุ่ม Bisphosphonates แต่ละรายการ ได้แก่ Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Zoledronate, Etidronate, Clodronate แบบยาเดี่ยวหรือการให้ร่วมกับ Calcium และ Vitamin D เปรียบเทียบกับการให้ Calcium ร่วมกับ Vitamin D หรือเปรียบเทียบกับ การให้ยาหลอก โดยวัดผลลัพธ์ด้านอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) เป็นดังนี้

### 7.1 อุตบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Alendronate

#### A) อุตบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Alendronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Acid regurgitation/reflux

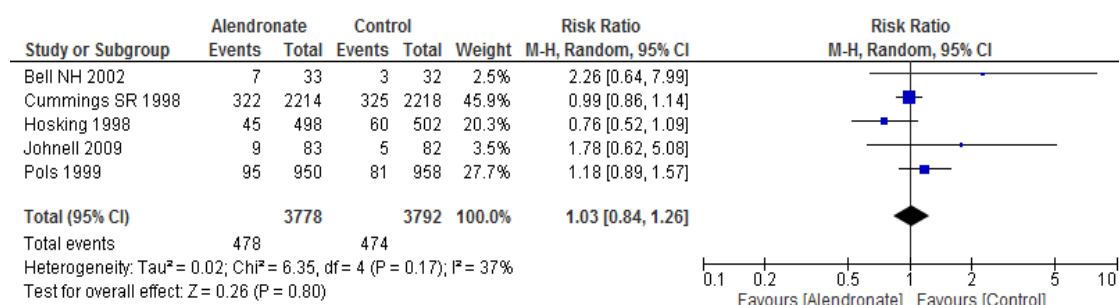


รูปที่ 29 Forest plot of Acid regurgitation/reflux comparing between Alendronate 5-10 mg and control

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Alendronate ขนาด 5 และ 10 mg ในการเกิด Acid regurgitation/reflux พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 8 การศึกษา (53, 71, 73, 74,

76, 79-81) พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 1.07 (95%CI 0.91, 1.27) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Acid regurgitation/reflux ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

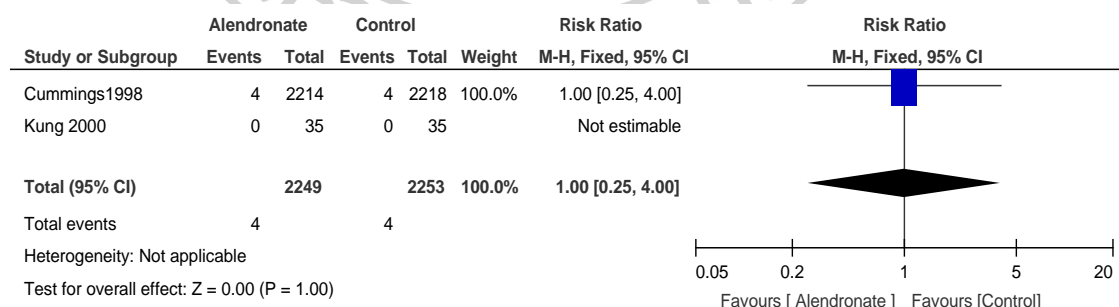
**B) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Alendronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Abdominal pain**



**รูปที่ 30** Forest plot of Abdominal pain comparing between Alendronate 5-10 mg and control

ผลการวิเคราะห์ห้อยกิมานของ Alendronate ขนาด 5 และ 10 mg ในการเกิด Abdominal pain พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 5 การศึกษา (53, 71, 73, 76, 78) พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 1.06 (95%CI 0.87, 1.31) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Abdominal pain ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

**B) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Alendronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Esophageal ulcer**



**รูปที่ 31** Forest plot of Esophageal ulcer comparing between Alendronate 10 mg and control

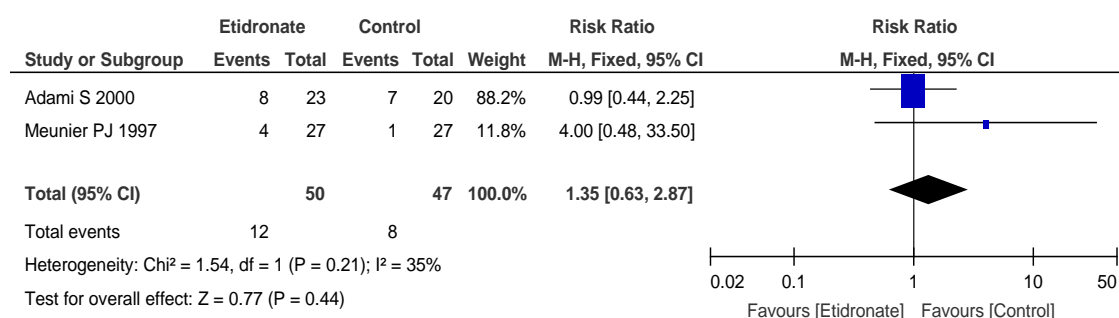
ผลการวิเคราะห์ห้อยกิมานของ Alendronate ขนาด 5 และ 10 mg ในการเกิด Esophageal ulcer พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 2 การศึกษา (53, 74) พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 1.00 (95%CI 0.25, 4.0) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Esophageal ulcer ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม



## 7.2 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา

### Etidronate

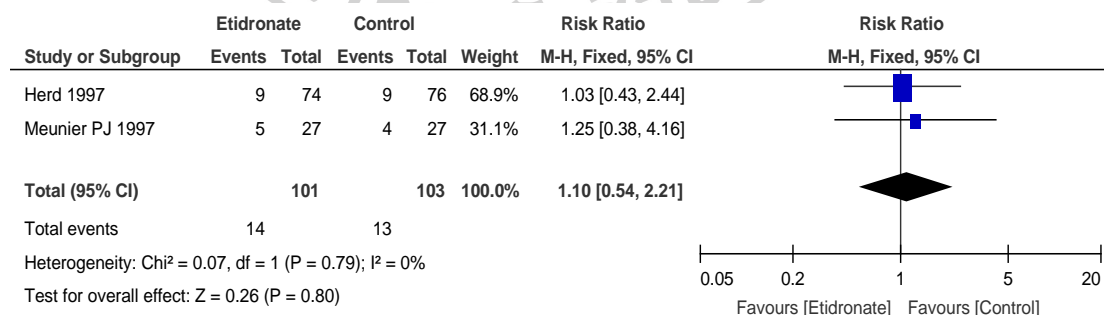
#### A) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Etidronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Abdominal pain



รูปที่ 32 Forest plot of Abdominal pain comparing between Etidronate and control

ผลการวิเคราะห์ห้อยกิมานของ Etidronate ขนาด 400 mg ในการเกิด Abdominal pain พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา(83, 86) พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 1.35 (95%CI 0.63, 2.87) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Abdominal pain ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

#### B) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Etidronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Influenza-like symptoms



รูปที่ 33 Forest plot of Influenza-like symptoms comparing between Etidronate and control

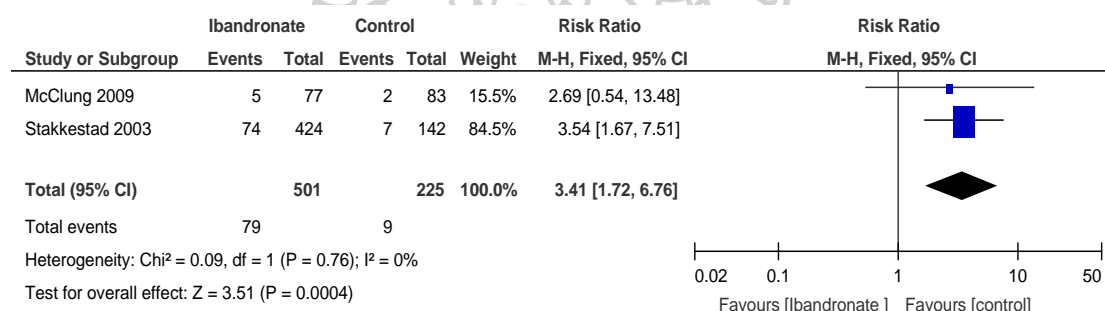
ผลการวิเคราะห์ห้อยกิมานของ Etidronate ขนาด 400 mg ในการเกิด Influenza-like symptoms พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 2 การศึกษา(83, 84) พบว่าค่า Risk

ratio เท่ากับ 1.10 (95%CI 0.54, 2.21) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Influenza-like symptoms ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

### 7.3 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Ibandronate

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของยา Ibandronate ต่อการเกิดอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ในการเกิด Acid regurgitation/reflux, Esophageal ulcer และ Influenza-like symptoms พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 1 การศึกษา ของอาการไม่พึงประสงค์แต่ละอาการ (56, 90) ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณได้

### อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Ibandronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Myalgia

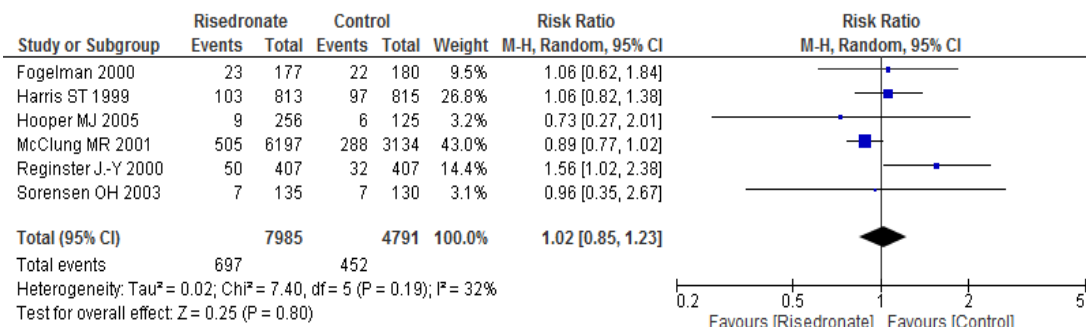


รูปที่ 34 Forest plot of Myalgia comparing between Ibandronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของ Ibandronate ต่ออุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ในการเกิด Myalgia พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา (88, 90) พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 3.41 (95%CI 1.72, 6.76) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Ibandronate ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Myalgia มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 7.4 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Risedronate

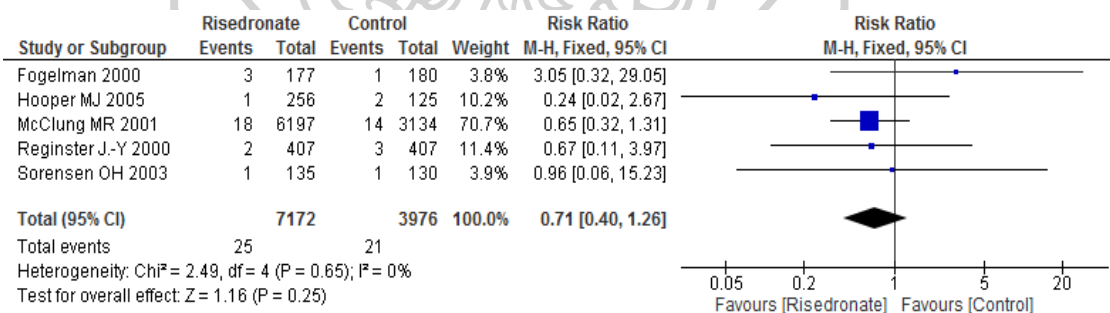
A) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Risedronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Abdominal pain



รูปที่ 35 Forest plot of Abdominal pain comparing between Risedronate 5 mg and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของ Risedronate ขนาด 5 mg ต่ออุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ในการเกิด Abdominal pain พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 6 การศึกษา(58, 59, 85, 91-93) พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 1.02 (95%CI 0.85, 1.23) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Risedronate ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด Abdominal pain ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

**B) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Risedronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Esophageal ulcer**

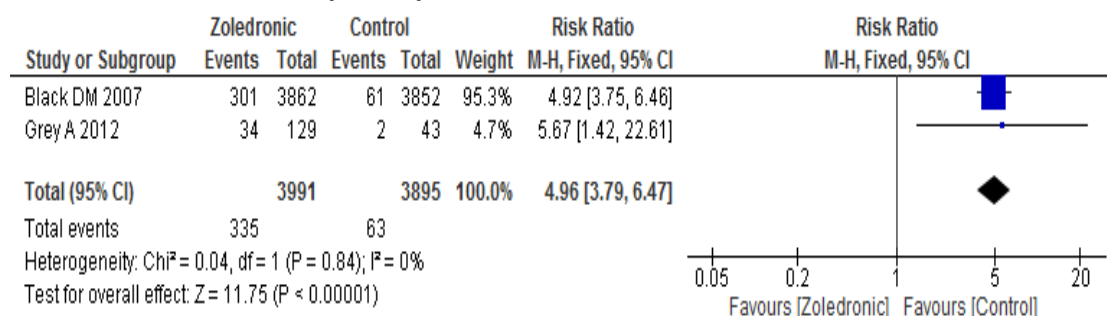


รูปที่ 36 Forest plot of Esophageal ulcer comparing between Risedronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของ Risedronate ต่ออุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ในการเกิด Esophageal ulcer พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 5 การศึกษา (58, 59, 85, 91-93) พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 0.71 (95%CI 0.40, 1.26) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Risedronate ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด Esophageal ulcer ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

## 7.5 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Zoledronate

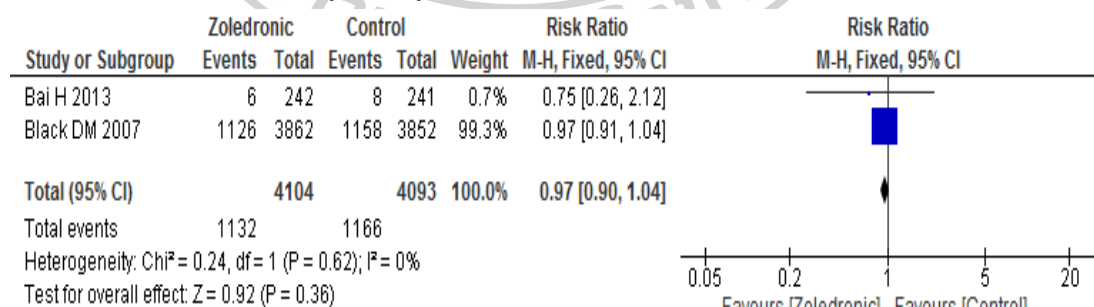
### A) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Zoledronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Influenza-like symptoms



#### รูปที่ 37 Forest plot of Influenza-like symptoms comparing between Zoledronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของ Zoledronate ต่ออุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ในการเกิด Influenza-like symptoms พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูง จำนวน 2 การศึกษา (97, 101) พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 4.96 (95%CI 3.79, 6.47) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Influenza-like symptoms มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### B) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Zoledronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Cardiovascular events Atrial fibrillation

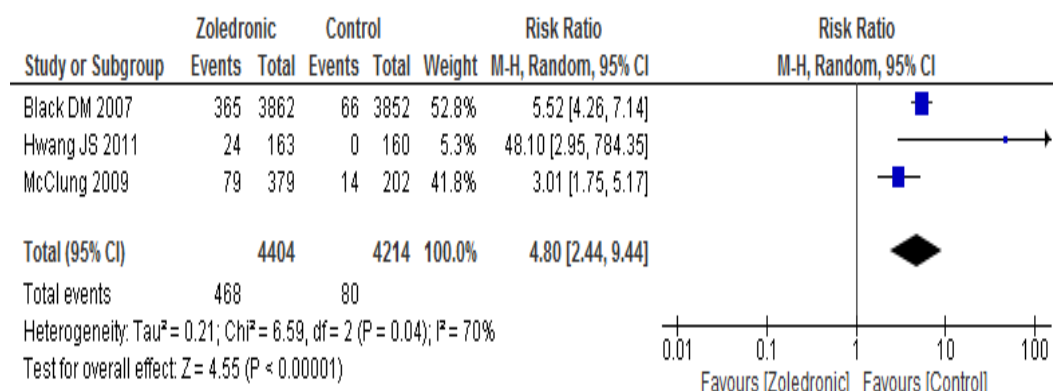


#### รูปที่ 38 Forest plot of Cardiovascular events Atrial fibrillation comparing between Zoledronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของ Zoledronate ต่ออุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ในการเกิด Cardiovascular events Atrial fibrillation พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา (97, 102) พบว่าค่า Risk

ratio เท่ากับ 0.97 (95%CI 0.90, 1.04) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Cardiovascular events Atrial fibrillation ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

**C) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Zoledronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Myalgia**



**รูปที่ 39** Forest plot of Myalgia comparing between Zoledronate and control

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของ Zoledronate ต่ออุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ในการเกิด Myalgia พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 3 การศึกษา (97, 99, 100) พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 4.80 (95%CI 2.44, 9.44) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Myalgia มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**D) อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Zoledronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Myocardial infarction**

จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของ Zoledronate ต่ออุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ในการเกิด Myocardial infarction พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 1 การศึกษา(97) ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณได้

## บทที่ 5 สรุป อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

### 1. อภิปรายผลการวิจัย

#### 1.1 การสืบค้น

จากการสืบค้นในขั้นต้น พบว่าการศึกษาเกือบทั้งหมด ได้จากการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial ,RCT) จากฐานข้อมูลภาษาอังกฤษ: MEDLINE (Pubmed) , The Cochrane Library และสืบค้นจากฐานข้อมูลภาษาไทยจำนวน 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ ThaiLIS, ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ (e-thesis) ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล และมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จึงถือได้ว่าเป็นฐานข้อมูลที่สำคัญที่สุดและใหญ่ที่สุด สามารถสืบค้นการศึกษาที่เกี่ยวข้องได้เกือบทั้งหมด ตั้งแต่องานวิจัยฉบับเต็ม งานวิจัยที่ได้จากเอกสารอ้างอิงของงานวิจัยที่สืบค้นได้ การศึกษาที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ หรือบทความย่อจากงานประชุมต่างๆ ก็สามารถสืบค้นได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ การศึกษาที่พบเพิ่มเติมจากการสืบค้นจากแหล่งข้อมูลอื่นๆ ในงานวิจัยครั้งนี้มีเพียง 3 ฉบับเป็นการศึกษาที่ค้นหาจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง

ฐานข้อมูลที่เป็นแหล่งรวบรวมงานวิจัยที่ต้องการได้เป็นจำนวนมากและสะดวกที่สุดใน การเข้าถึง ได้แก่ MEDLINE (Pubmed) และ The Cochrane Library ซึ่งพบการศึกษาชนิด randomized controlled trials ที่คัดเข้าสู่การศึกษามากที่สุด ส่วนฐานข้อมูลอื่นๆ พบการศึกษาเพิ่มเติมเพียงไม่กี่ฉบับ การศึกษาที่สืบค้นจาก Pubmed หลายฉบับมีเพียงหัวข้อเรื่องหรือบทคัดย่อ ทำให้อาจเกิดข้อจำกัดในการเข้าถึงบทความฉบับเต็มได้ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถเข้าถึงวารสารฉบับเต็มได้ซึ่งผู้วิจัยได้ติดต่อผู้วิจัยโดยตรงแต่ยังไม่ได้รับการตอบกลับ ภายในระยะเวลาที่กำหนดหรือไม่มีข้อมูลเหลืออยู่เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่เกิดขึ้นนานแล้วหรืออาจมีการเปลี่ยนแปลงที่อยู่ของผู้ทำการศึกษาโดยร้อยละ 90 ที่ไม่ได้รับการตอบกลับ

ผลการสืบค้นเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาชนิด systematic review และ meta-analysis ที่เป็นการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนสในการรักษากระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีมาก่อนหน้านี้

#### 1.2 การคัดกรอง

การศึกษาที่สืบค้นเบื้องต้นทั้งหมด 2,250 ฉบับ ผ่านการคัดกรองโดยใช้เกณฑ์การคัดเข้า และคัดออกร่วมกับความชัดเจนของการรายงานผล เหลือการศึกษาเข้าสู่การวิเคราะห์รวม 46 งานวิจัย ที่ผ่านการคัดเลือกการประเมินคุณภาพงานวิจัยเข้าสู่การวิเคราะห์และรายงานผล



ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ มีการศึกษาทั้งหมด 46 งานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือก พบว่ามีการศึกษาที่แสดงประสิทธิผลของยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยยา Alendronate มีข้อมูลงานวิจัยมากกว่ายาอื่นๆ อาจเนื่องมาจากหลักฐานทางการแพทย์จำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่า Alendronate เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน และยังเป็นยาที่ปลอดภัย ผลข้างเคียงน้อยกว่ายาตัวอื่นๆ สามารถใช้ได้ในระยะยาว ราคาไม่สูง ทำให้มีการศึกษาประสิทธิผลมากขึ้น การศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาระยะยาวอยู่ในช่วง 1-3 ปี ซึ่งถือว่ายาวนานเนื่องจากโรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่ตอบสนองต่อยาได้ช้า (เช่น Black DM 1996)

### 1.3 การประเมินคุณภาพการศึกษา

#### 1.3.1 การประเมินโดยตอบคำถามจากเกณฑ์ที่ใช้ทั้งหมด 11 ข้อ

ผู้วิจัยจะให้ความสำคัญกับประเด็นหลักๆ ใน 6 ข้อแรก เนื่องจากอยู่ในขั้นตอนของวิธีการศึกษาทำให้เกิดอคติได้สูงกว่าใน 3 ประเด็นหลังซึ่งอยู่ในขั้นตอนรายงานผล การศึกษาส่วนใหญ่รายงานวิธีการศึกษาที่ไม่ชัดเจน หรือไม่ได้รับ จึงไม่สามารถตอบว่า “yes” หรือ “no” ได้ ผู้วิจัยจึงต้องประเมินเป็น “Don’t know” ทำให้มีคำตอบเป็น “Don’t know” จำนวนมาก ได้แก่ วิธีการสุ่มตัวอย่าง (method of randomization adequate), การจัดกลุ่มโดยไม่ทราบล่วงหน้า (allocation concealed), การปิดบังผู้เข้าร่วมการศึกษา (blinding participants), การปิดบังผู้ทำการศึกษา (blinding investigators), การปิดบังผลการศึกษา (outcome assessor blinded to the intervention), และความร่วมมือในการใช้ยา (compliance acceptable in all groups) โดยรายละเอียดของการประเมินแต่ละหัวข้อ พยกตัวอย่างโดยสังเขปได้ดังนี้ การสุ่มตัวอย่าง และการจัดกลุ่มโดยไม่ทราบล่วงหน้า มักจะระบุเพียงสั้นๆ เช่น ใช้คำว่า “random allocated” หรือ “randomly assigned” หรือ “randomized fashion” หรือ “randomly manner” เป็นต้น โดยไม่มีรายละเอียดอื่น การปิดบังผู้ทำการศึกษา มีเพียงคำว่า “double blind” หรือ “neither physician nor patients not knowing....” หรือไม่มีกรกล่าวถึงเลยในรายงานการศึกษาที่ตีพิมพ์ ส่วนวิธีการปิดบังผู้เข้าร่วมการศึกษา (blinding participants) ระบุเพียงว่า “double-blind หรือ single-blind” มีอยู่ประมาณครึ่งหนึ่งของการศึกษาทั้งหมดที่ระบุวิธีการปิดบังผู้เข้าร่วมการศึกษาไว้อย่างชัดเจน ซึ่งถือว่าเป็นหัวข้อที่มีการระบุไว้ในรายงานการศึกษามากที่สุด โดยส่วนใหญ่จะใช้คำว่ายาทั้งสองกลุ่มมีลักษณะบรรจุภัณฑ์เหมือนกัน เช่น identical container หรือ matched vehicle ในประเด็นของการรายงานผลลัพธ์ ได้แก่ การรายงานผลลัพธ์ไม่ครบถ้วนตามที่ได้กำหนดไว้ในขั้นตอนของวิธีการศึกษา (incomplete outcome data addressed) การเลือกรายงานผลลัพธ์บางส่วน (selective outcome reporting) หรืออคติที่เกิดจากสาเหตุอื่น (other sources of bias) ทั้ง 3 ประเด็นผู้วิจัยสามารถประเมินผลได้ค่อนข้าง

ชัดเจนจากการอ่านรายงานการศึกษา ดังนั้นจึงมีเพียงคำตอบ "yes" หรือ "no" การที่รายงานการศึกษางานฉบับไม่สามารถระบุรายละเอียดของการศึกษาได้ ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากข้อกำหนดของวารสารที่มีการจำกัดพื้นที่ตีพิมพ์ หรือเป็นการรายงานการศึกษาใน Letters to editors เป็นต้น

### 1.3.2 การจัดกลุ่มคุณภาพการศึกษา

การศึกษาร้อยละ 50 ถูกประเมินว่ามีคุณภาพต่ำ (poor quality) เนื่องจากการรายงานผลไม่ชัดเจน โดยเฉพาะหัวข้อที่มีความสำคัญ 6 ประเด็นแรก ดังกล่าวข้างต้น ซึ่งผลที่ได้ก็คล้ายกับการศึกษาชนิด systematic review และ meta-analysis ในประสิทธิผลของยากดภูมิคุ้มกันกระดูกพรุนของยา Bisphosphonates อีกหลายฉบับ ที่พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่มีคุณภาพต่ำ เช่น Serrano AJ และคณะ(104) ในปี ค.ศ. 2013 และ Jeroen P. Jansen และคณะ(105) ในปี ค.ศ. 2016 จากการคัดเข้าสู่การศึกษาพบว่าการศึกษาที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษามักจะเป็นการศึกษาที่ได้ดำเนินการมาเป็นเวลานาน แต่ในแง่ของระดับคุณภาพการศึกษาพบว่ามีการศึกษาที่รายงานอยู่ในช่วงก่อนปี ค.ศ. 1960 -1990 หรือหลังปี ค.ศ. 1990 พบการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำ หรือปานกลาง เป็นจำนวนที่เท่าๆ กัน แต่ในกรณีของการศึกษาที่มีคุณภาพสูง พบว่า 8 ใน 9 ฉบับเป็นการศึกษาที่รายงานหลังปี ค.ศ. 1999 จึงอาจจะเป็นไปได้ว่าการศึกษาที่ทำในระยะหลังจะมีการดำเนินการศึกษาและรายงานที่มีคุณภาพสูงขึ้น

## 1.4 การวิเคราะห์ผลลัพธ์ประสิทธิภาพของยา Bisphosphonates

1.4.1 การรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ เพื่อหาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก

### 1. ประสิทธิภาพของ Alendronate

**ประสิทธิผลของ Alendronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture, non-vertebral fracture และ wrist fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

ผลการศึกษาพบว่าการรักษาด้วย Alendronate ไม่สามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังปฐมภูมิทุกตำแหน่ง ส่วนกรณีการรักษาแบบ secondary prevention พบว่า Alendronate ขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน ลดการเกิดกระดูกหักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ที่ตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ vertebral fracture RR 0.53 (95%CI 0.42, 0.67), non-vertebral fracture RR 0.63 (95%CI 0.49, 0.81), hip fracture RR 0.47 (95%CI 0.26, 0.85) และ wrist fracture RR 0.47 (95%CI 0.28, 0.80) สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Wells GA และคณะ(106) ในปี ค.ศ. 2008 และ Serrano AJ และ

คณะ(104) ในปี ค.ศ. 2013 ซึ่งได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ผลการศึกษาพบว่าการรักษาด้วย Alendronate ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ลดการเกิดกระดูกหักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

**ประสิทธิผลของ Alendronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck, hip, lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Alendronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck, hip, lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันความสูญเสียของมวลกระดูกหลังหมดประจำเดือนได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมทั้งขนาด 5 mg และ 10 mg ดังนี้ ตำแหน่ง Femoral neck ของยา Alendronate ขนาด 5 mg Mean difference เท่ากับ 1.57 (95%CI 0.69, 2.45), Alendronate ขนาด 10 mg 3.65 (95%CI 2.16, 5.14) ตำแหน่ง hip ของยา Alendronate ขนาด 5 mg Mean difference เท่ากับ 3.42 (95%CI 2.42, 4.43), ของยา Alendronate ขนาด 10 mg Mean difference เท่ากับ 3.85 (95%CI 1.87, 5.83) ตำแหน่ง lumbar spine ของยา Alendronate ขนาด 5 mg Mean difference เท่ากับ 5.97 (95%CI 4.43, 7.51), ของยา Alendronate ขนาด 10 mg Mean difference เท่ากับ 4.27 (95%CI 1.42, 7.11) ซึ่งสอดคล้องการศึกษาของ Cranney A และคณะ(107) ในปี ค.ศ. 2002 ที่มีการศึกษาที่ผ่านเข้ามามากถึง 11 การศึกษา อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ผู้วิจัยได้ตัดการศึกษาของ Rossini M และคณะ(66) ในปี ค.ศ. 1994 เนื่องจากเมื่อทำการประเมินคุณภาพงานวิจัยได้คะแนนเพียง 2 คะแนน (คุณภาพต่ำ) จำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย 15 คน และเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาทดลองใช้เกณฑ์ T-Score 2SD ซึ่งไม่ตรงกับหัวข้อวิจัย

**อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Alendronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Acid regurgitation/reflux, Abdominal pain, Esophageal ulcer เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Alendronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Alendronate ขนาด 5 และ 10 mg เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Acid regurgitation/reflux (Risk ratio = 1.07 (95%CI 0.91, 1.27)) , Abdominal pain (Risk ratio = 1.06 (95%CI 0.87, 1.31)),

Esophageal ulcer (Risk ratio = 1.00 (95%CI 0.25, 4.0)) จากการใช้ยาไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความถี่ต่อการเกิด Acid regurgitation/reflux, Abdominal pain, Esophageal ulcer เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมเพียงอย่างเดียว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Cranney A และคณะ(107) ในปี ค.ศ. 2002 และ Serrano AJ และคณะ(104) ในปี ค.ศ. 2013

## 2. ประสิทธิภาพของ Clodronate

**ประสิทธิผลของ Clodronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture, non-vertebral fracture และ wrist fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Clodronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด non-vertebral fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 1 การศึกษา ไม่พบกรณีการรักษาแบบ primary แต่พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของประสิทธิผลในการรักษาแบบ secondary prevention จำนวน 1 การศึกษา พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.56 (95%CI 0.31, 1.02) สามารถลดโอกาสของการเกิด non vertebral fracture ได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wang G.และคณะ(108) ในปี ค.ศ. 2017 อย่างไรก็ตามผลนี้ได้จากการศึกษาเพียง 1 ฉบับ จำนวนผู้ป่วยรวม 483 ราย จึงไม่สามารถสรุปผลได้อย่างน่าเชื่อถือ

**ประสิทธิผลของ Clodronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง hip, lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Clodronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง hip, lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันความสูญเสียของมวลกระดูกหลังหมดประจำเดือนตำแหน่ง lumbar spine ได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว

การวิเคราะห์ประสิทธิผลของ Clodronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) โดยการศึกษาจำนวน 1 การศึกษา ตำแหน่ง hip พบว่า Mean difference เท่ากับ 3.73 (95%CI 2.76, 4.70) และ lumbar spine พบว่า Mean difference เท่ากับ 3.71 (95%CI 2.71, 4.71) มีประสิทธิภาพในการรักษา

และป้องกันความสูญเสียของมวลกระดูกหลังหมดประจำเดือนตำแหน่ง lumbar spine ได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยได้ตัดการศึกษาของ Giannini S และคณะ(103) ในปี ค.ศ. 1993 เนื่องจากเมื่อทำการประเมินคุณภาพงานวิจัยได้คะแนนเพียง 2 คะแนน (คุณภาพต่ำ) จำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย 52 คน และเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาทดลองใช้เกณฑ์ T-Score 2SD ซึ่งไม่ตรงกับหัวข้อวิจัย

### 3. ประสิทธิภาพของ Etidronate

**ประสิทธิผลของ Etidronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture, non-vertebral fracture และ wrist fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

ผลการศึกษาพบว่า Etidronate สามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักชนิดทุติยภูมิ ที่ตำแหน่ง vertebral fracture RR 0.46 (95%CI 0.16, 1.31) และ non vertebral fracture RR 0.51 (95%CI 0.10, 2.69) สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Wells GA และคณะ(109) ซึ่งได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ที่พบว่าการรักษาด้วย Etidronate ลดการเกิดกระดูกหักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยลดการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 41 (RR 0.59, 95% CI 0.36-0.96) และสามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักชนิดทุติยภูมิ (RR 0.5-, 95% CI 0.32-0.87) สำหรับกระดูกที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจาก vertebral fracture, nonvertebral fracture และ wrist fracture พบว่า Etidronate ไม่สามารถลดการเกิดกระดูกหักได้เช่นกัน

อย่างไรก็ตามผลนี้ได้จากการศึกษาเพียง 1 ฉบับ จำนวนผู้ป่วยรวม 189 ราย จึงไม่สามารถสรุปผลได้อย่างน่าเชื่อถือ

**ประสิทธิผลของ Etidronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck, hip, lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Etidronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck Mean difference เท่ากับ 0.02 (95%CI -0.02, 0.05) และ Lumbar spine Mean difference เท่ากับ 2.20 (95%CI -0.65, 5.04) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันความสูญเสียของมวลกระดูกหลังหมดประจำเดือนได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Cranney A และคณะ (110) แต่



ตำแหน่ง lumbar spine ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันความสูญเสียของมวลกระดูก ซึ่งยังไม่มีเปรียบเทียบในตำแหน่งนี้

#### **อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Etidronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Abdominal pain และ Influenza-like symptoms เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Etidronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Etidronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Abdominal pain (Risk ratio = 1.35 (95%CI 0.63, 2.87)) พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 97 คน และ Influenza-like symptoms (Risk ratio = 1.10 (95%CI 0.54, 2.21)) พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 204 คน พบว่าการใช้ยาไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Abdominal pain และ Influenza-like symptoms เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามการศึกษาที่นำเข้ามาวิเคราะห์มีจำนวนผู้เข้าร่วมน้อย ซึ่งทำให้ความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ลดลง

#### **4. ประสิทธิภาพของ Ibandronate**

##### **ประสิทธิผลของ Ibandronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture, nonvertebral fracture และ wrist fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

ผลการศึกษา พบว่า Ibandronate สามารถลดการเกิดกระดูกหัก ที่ตำแหน่ง vertebral fracture RR 0.51 (95%CI 0.34, 0.74) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ตำแหน่ง non vertebral fracture RR 1.09 (95%CI 0.78, 1.52) สามารถลดการเกิดกระดูกหักแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Harris และคณะ(13) ในปี ค.ศ. 2008 และ Wang G.และคณะ(108) ในปี ค.ศ. 2017 ซึ่งได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ แต่การศึกษาของ Harris และคณะ(13) ในปี ค.ศ. 2008 มีการวัดปริมาณยาสะสมต่อปี เพื่อศึกษาผลการรักษาด้วย Ibandronate พบว่าลดการเกิดกระดูกหักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยลดการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นได้ ร้อยละ 30-34 และลดการเกิดกระดูกหักที่มีอาการทางคลินิก ร้อยละ 27-29 สำหรับผู้ที่ได้รับปริมาณยาสะสมต่อปีต่ำกว่า 10.8 มิลลิกรัม อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการศึกษานี้ในการวิเคราะห์ ได้แก่ บางการศึกษาไม่มีกลุ่มยาหลอกและไม่ได้พิจารณาปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการหักของกระดูกร่วมด้วย



**ประสิทธิผลของ Ibandronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck, hip, lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Ibandronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck Mean difference เท่ากับ 1.71 (95%CI 1.19, 2.24), Hip Mean difference เท่ากับ 2.13 (95%CI 1.82, 2.44) และ Lumbar spine Mean difference เท่ากับ 3.03 (95%CI 1.07, 5.00) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีประสิทธิผลในการรักษาและป้องกันความสูญเสียของมวลกระดูกหลังหมดประจำเดือนได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Young Ho Lee(111) ที่พบว่า การใช้ Ibandronate 150 mg ต่อเดือน สามารถเพิ่ม BMD ที่ตำแหน่ง lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม เมื่อมาพิจารณาการวิเคราะห์ประสิทธิผล Ibandronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่ามีการศึกษาจำนวน 3 การศึกษา(87, 88, 90) พบว่าค่า Mean difference เท่ากับ 3.03 (95%CI 1.07, 5.00) ที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมน้อย ถูกคัดเข้าสู่การศึกษาซึ่งทำให้ความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ลดลง จากผลการวิเคราะห์พบว่ามี heterogeneity ( $P = 0.001$ ,  $I^2 90\%$ ) จึงต้องหาสาเหตุ จะพบว่าการศึกษาของ Stakkestad JA(88) จะแตกต่างจากการศึกษาอีก 2 ฉบับ คือ มีผู้เข้าร่วมการศึกษานับ 281 คน อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผลการศึกษานี้มีความแตกต่าง จึงต้องหากกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมหรือการศึกษาร่วมมาพิจารณาเพิ่มเติม

**อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Ibandronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Acid regurgitation/reflux , Esophageal ulcer , Influenza-like symptoms, Myalgia เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Ibandronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Ibandronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Acid regurgitation/reflux (Risk ratio = 1.44 (95%CI 0.33, 6.22)) , Esophageal ulcer (Risk ratio = 1.50 (95%CI 0.86, 2.62)), Influenza-like symptoms (Risk ratio = 9.69 (95%CI 0.53, 177.11)) พบว่าการใช้ยาไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความถี่ของการเกิด Acid regurgitation/reflux , Esophageal ulcer , Influenza-like symptoms เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว แต่ในการเกิด Myalgia พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 3.41 (95%CI

1.72, 6.76) แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Ibandronate ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Myalgia มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Young Ho Lee(111) แต่การวิจัยครั้งนี้พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา มีจำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองเพียง 726 คน อาจจะ จะต้องมีการเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนมากขึ้น

## 5. ประสิทธิภาพของ Risedronate

**ประสิทธิผลของ Risedronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture, non-vertebral fracture และ wrist fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

ผลการศึกษาพบว่า Risedronate ลดการเกิดกระดูกหักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ สามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ทั้งชนิดทุติยภูมิ ที่ตำแหน่ง vertebral fracture RR 0.62 (95%CI 0.51, 0.75), non vertebral fracture RR 0.81 (95%CI 0.72, 0.90) และ hip RR 0.73 (95%CI 0.56, 0.94) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน wrist fracture RR 0.17 (95%CI 0.01, 3.99) พบว่า Risedronate สามารถการเกิดกระดูกหักได้เช่นกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Wells G และคณะ(112) ซึ่งได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วย Risedronate ลดการเกิดกระดูกหักได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยลดการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ ร้อยละ 39 (RR 0.61, 95% CI 0.50 to 0.76) สำหรับกระดูกที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจาก vertebral fracture พบว่า Risedronate สามารถลดการเกิดกระดูกหักได้ ร้อยละ 20 (RR 0.80, 95% CI 0.72 to 0.90) ถือได้ว่ามีความน่าเชื่อถือพอสมควร เนื่องจากการศึกษาทุกฉบับมีคุณภาพสูง เช่น non-vertebral fracture พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 6 การศึกษา(58, 59, 85, 91-93) จำนวนผู้ป่วยรวม 12,646 รายซึ่งถือว่าไม่น้อย มีข้อมูลชัดเจนสามารถนำมาสนับสนุนผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ในครั้งนี้ได้เป็นอย่างดี สอดคล้องกับการศึกษาของ Ann Cranney และคณะ(113)

**ประสิทธิผลของ Risedronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck, hip, lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Risedronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck Mean difference เท่ากับ 2.52 (95%CI 1.86, 3.18) และ Lumbar spine Mean difference เท่ากับ 4.05 (95%CI 3.58, 4.52) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันความสูญเสียของมวลกระดูกหลังหมดประจำเดือนได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ann Cranney และคณะ(113)

**อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Risedronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Abdominal pain และ Esophageal ulcer เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Risedronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ด้านอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Risedronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Abdominal pain (Risk ratio = 1.02 (95%CI 0.85, 1.23)) และ Esophageal ulcer (Risk ratio = 0.71 (95%CI 0.40, 1.26)) พบว่าการใช้ยาไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ann Cranney และคณะ(113) แต่การเกิด Abdominal pain ผลการวิเคราะห์พบว่ามีความ heterogeneity ( $P = 0.19, I^2 32\%$ ) จึงต้องหาสาเหตุ จาก funnel plot พบการกระจายของจุดบนกราฟสมมาตร ซึ่งหมายถึงไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ของการศึกษาทั้ง 6 การศึกษา(58, 59, 85, 91-93) จำนวนผู้ป่วยรวม 12776 ราย แต่จำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาค้างนี้มีจำนวนที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก เช่น จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยที่สุด คือ การศึกษาของ Sorensen OH(92) จำนวน 265 ราย และจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มากที่สุด คือ การศึกษาของ McClung MR(91) จำนวน 9331 ราย ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของ heterogeneity ในครั้งนี้

## 6. ประสิทธิภาพของ Zoledronate

**ประสิทธิภาพของ Zoledronate ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral fracture, nonvertebral fracture และ wrist fracture เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Zoledronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ทั้งกรณีการรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิและการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด

vertebral fracture, nonvertebral fracture และ wrist ไม่พบกรณีการรักษาแบบ primary prevention ในขณะที่ประสิทธิผลในการรักษาแบบ secondary prevention จำนวน 3 การศึกษา พบว่า non vertebral fracture RR 0.76 (95%CI 0.66, 0.88) และ hip RR 0.58 (95%CI 0.43, 0.78) สามารถลดโอกาสของการเกิดการเกิดกระดูกหักได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ตำแหน่ง vertebral fracture RR 0.48 (95%CI 0.14, 1.64) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าผลนี้จะได้จากการรวบรวมผลลัพธ์ของการศึกษาเพียง 3 การศึกษา(97, 100, 102) แต่ถือได้ว่ามีความน่าเชื่อถือพอสมควร เนื่องจากการศึกษามีคุณภาพสูงและจำนวนผู้ป่วยรวม 6481 ราย ซึ่งถือว่าไม่น้อย สามารถนำมาสนับสนุนผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ในครั้งนี้ได้เป็นอย่างดี สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Jun Zhang และคณะ(114) แต่อย่างไรก็ตามที่ vertebral fracture พบว่ามี heterogeneity ( $P = 0.24, I^2 27\%$ ) เมื่อพิจารณาจาก funnel plot พบการกระจายของจุดบนกราฟไม่สมมาตร ซึ่งหมายถึงอาจมีอคติจากการตีพิมพ์ พบการศึกษารูปแบบ RCT ซึ่งมีคุณภาพสูงจำนวน 2 การศึกษา(97, 100) จำนวนผู้ป่วยรวม 5998 ราย แต่จำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษารั้งนี้มีจำนวนที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก เช่น จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยที่สุด คือ การศึกษาของ Hwang JS จำนวน 323 ราย และจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มากที่สุด คือ การศึกษาของ Black DM(97)จำนวน 5675 ราย ทั้งนี้เนื่องจากงานวิจัยที่นำมาอภิเคราะห์มีความแตกต่างกัน ในด้านระยะเวลา ขนาดประชากร และสถานที่ทำการทดลอง แต่ด้วยมีงานวิจัยเพียงแค่ 2 บทความ จึงไม่สามารถวิเคราะห์ความไว โดยตัดการศึกษาออกทีละการศึกษา (one-study remove approach) และวิเคราะห์ผลลัพธ์แยกตามกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของ heterogeneity ในครั้งนี้

**ประสิทธิผลของ Zoledronate ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck, hip และ lumbar spine เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของ Zoledronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone Mineral Density (BMD)) ตำแหน่ง Femoral neck 2.99 (95%CI 2.42, 3.56), Hip 3.73 (95%CI 3.15, 4.31) และ Lumbar spine 5.81 (95%CI 5.12, 6.51) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม มีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันความสูญเสียของมวลกระดูกหลังหมดประจำเดือนได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว สอดคล้องกับ

การศึกษาของ Jun Zhang และคณะ(114) แต่ผลการศึกษามาจากจำนวน 2 การศึกษาที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมน้อย ถูกคัดเข้าสู่การศึกษาซึ่งทำให้ความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ลดลง

**อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Zoledronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Influenza-like symptoms, Cardiovascular events, Atrial fibrillation, Myalgia และ Myocardial infarction เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม**

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิภาพของ Zoledronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ด้านอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) ของยา Zoledronate เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ต่อการเกิด Cardiovascular events Atrial fibrillation 0.97 (95%CI 0.90, 1.04) และ Myocardial infarction 0.82 (95%CI 0.57, 1.19) พบว่าการใช้ยาไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความถี่ต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว สอดคล้องกับการศึกษาของ Wang G. และคณะ(108) ในปี ค.ศ. 2017 เมื่อพิจารณาค่าที่ได้จากการทดสอบความแตกต่างของผลลัพธ์ของการศึกษาแต่ละฉบับ (heterogeneity) พบว่า Myalgia มี heterogeneity ( $P = 0.04$ ,  $I^2 70\%$ ) จาก funnel plot พบการกระจายของจุดบนกราฟไม่สมมาตรซึ่งหมายถึงอาจมีอคติจากการตีพิมพ์ของการศึกษา จำนวน 3 การศึกษา(97, 99, 100) แต่ในการเกิด Influenza-like symptoms และ Myalgia พบว่าค่า Risk ratio เท่ากับ 4.96 (95%CI 3.79, 6.47) และ 4.80 (95%CI 2.44, 9.44) ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Influenza-like symptoms และ Myalgia มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเด่นของการศึกษานี้ คือ ทำการศึกษาโดยรวบรวมงานวิจัยอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิमानประสิทธิภาพของยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตทั้งที่เป็นยาแต่ละรายการและยาทุกตัวในกลุ่ม ซึ่งมีความหลากหลายกว่างานวิจัยวิเคราะห์อภิमानที่ทำการศึกษาก่อนหน้านี้ อีกทั้งทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นปัจจุบัน นอกจากนี้งานวิจัยที่ถูกคัดเข้ามาศึกษาเป็นรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่มีคุณภาพสูงทำให้ผลการศึกษาที่ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของยาที่มีความน่าเชื่อถือและสามารถนำผลไปใช้ประกอบการตัดสินใจในการเลือกใช้ได้

## 2. ข้อจำกัดของงานวิจัย

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ก็มีข้อจำกัดในด้านความครอบคลุมของงานวิจัยที่รวบรวม แม้ว่าจะมีการใช้ฐานข้อมูลที่รวบรวมงานวิจัยภาษาอังกฤษ แต่ก็อาจยังไม่ครอบคลุมงานวิจัยทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง รวมไปถึงความครอบคลุมของงานวิจัยรูปแบบอื่นๆ เช่น รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์จากแหล่งทุนต่าง ๆ หรือผลงานวิจัยจากที่ประชุมวิชาการ ทำให้ในบางรายการไม่



สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณได้เนื่องจากมีจำนวนงานวิจัยที่ค่อนข้างน้อย ดังนั้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในฐานข้อมูลอื่นๆ เช่น Scopus, CINAHL, EMBASE

### 3. ข้อเสนอแนะ

#### 3.1 ข้อเสนอแนะในการนำผลการศึกษาไปใช้

จากผลงานวิจัยในครั้งนี้โดยภาพรวมสามารถกล่าวได้ว่ายาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก และเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกในตำแหน่งต่างๆกัน โดยยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตมีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักแบบ secondary prevention ยกเว้นการป้องกันกระดูกหักของยา Risedronate ในตำแหน่ง wrist และยา Zoledronate ในตำแหน่ง vertebral นอกจากนี้ยายังมีผลเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine, Femoral neck และ Total Hip ได้ แต่อย่างไรก็ตามพบว่ายาบางตัวไม่มีประสิทธิผลต่อการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่เป็นการรักษาแบบ primary prevention ในส่วนของความปลอดภัย พบว่ายาไม่ผลต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ ดังนั้นในการเลือกใช้กับผู้ป่วยจึงควรพิจารณาเลือกใช้ตามความเหมาะสม หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่อาจส่งให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา Zoledronate ในผู้ที่มีความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยารอื่น ซึ่งผู้ให้การรักษาสามารถใช้ผลการศึกษาที่ได้นี้ไปประเมินความเสี่ยงและประสิทธิผลของการใช้ยาก่อนเลือกใช้กับผู้ป่วย

#### 3.2 ข้อเสนอแนะสำหรับหัวข้อการวิจัยในอนาคต

การศึกษารูปแบบ systematic review และ meta-analysis ของโรคกระดูกพรุนในอนาคต อาจจะทำในมุมมองอื่นๆ ได้แก่ 1) ด้านเศรษฐศาสตร์ เช่น การเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness evaluation) ของการให้ยาแต่ละชนิดในผู้ป่วย 2) ประสิทธิภาพของยาในมุมมองของผู้ป่วย ได้แก่ ความพึงพอใจต่อประสิทธิภาพในการรักษา ความสะดวกในการใช้ยา คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย 3) การศึกษาเปรียบเทียบกับการรักษาทางเลือกอื่นๆ ได้แก่ ยากลุ่มที่ไม่ใช่บิสฟอสโฟเนต การรักษาแบบแพทย์ทางเลือก (alternative medicine) เช่น การฝังเข็ม การรักษาแบบโฮมีโอพาธี เป็นต้น 4) ยากลุ่มอื่นๆ ที่ยังมีการศึกษาน้อย ควรมีการนำมาทำการศึกษาเพิ่มขึ้น เช่น ยากลุ่มที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน

### 4. สรุปผลการวิจัย

ผลจากการศึกษานี้เป็นข้อมูลสนับสนุนว่า ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ได้แก่ Alendronate, Risedronate และ Zoledronate มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน ในหญิงวัยหมดประจำเดือนได้ ส่วนยา Clodronate, Etidronate และ Ibandronate ยังมีข้อจำกัดของ



หลักฐานที่แสดงประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหัก ทั้งนี้ ประสิทธิภาพของยาทั้งกลุ่มบิสฟอสโฟเนต แสดงให้เห็นว่าสามารถรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนได้ โดยป้องกันการเกิดกระดูกหักทั้งบริเวณกระดูกสันหลังและที่มิใช่กระดูกสันหลัง

Alendronate, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronate มีประสิทธิผลในการรักษาและป้องกันการสูญเสียของมวลกระดูกหลังหมดประจำเดือนได้เมื่อเทียบกับ Control เพียงอย่างเดียว ส่วนยา Clodronate, Etidronate ยังมีการศึกษาที่ไม่เพียงพอ

จากการทบทวนวรรณกรรมประสิทธิผลของยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้านอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Drug Reaction) พบว่าผลของ Ibandronate และ Zoledronate เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Myalgia นอกจากนี้ Zoledronate ยังทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด Influenza-like symptoms จึงควรมีการติดตามเฝ้าระวังในการใช้ยาต่อไป





## ภาคผนวก ก

ตารางที่ 7 ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือก

		1. Was the method of randomization adequate?	2. Was the treatment allocation concealed?	3. Were the groups similar at baseline regarding the most the intervention?	4. Was the patient blinded to the intervention?	5. Was the care provider blinded to the intervention?	6. Was the outcome assessor blinded to the intervention?	7. Were co-interventions avoided or similar?	8. Was the compliance acceptable in all groups?	9. Was the drop-out rate described and acceptable?	10. Was the timing of the outcome assessment in all groups similar?	11. Did the analysis include an intention-to-treat analysis?	Quality (score)
Alendronate	Rossini M	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Low (2)
	Chesnut CH	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
	Liberman UA	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (6)
	Adami S	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	No	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
	Black DM	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
	Ensrud KE	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
	Bone	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (6)
	Cumming SR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (9)
	Felsenberg D	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (8)

	1. Was the method of randomization adequate?	2. Was the treatment allocation concealed?	3. Were the groups similar at baseline regarding the most	4. Was the patient blinded to the intervention?	5. Was the care provider blinded to the intervention?	6. Was the outcome assessor blinded to the intervention?	7. Were co-interventions avoided or similar?	8. Was the compliance acceptable in all groups?	9. Was the drop-out rate described and acceptable?	10. Was the timing of the outcome assessment in all groups similar?	11. Did the analysis include an intention-to-treat analysis?	Quality (score)
Hosking	Yes	Unsure	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (6)
Greenspan SL	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	High (6)
Pols P	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	High (8)
Black DM	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
Kung AW	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	High (6)
Lau EM	Yes	Unsure	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (6)
Bell NH	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Unsure	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (6)
Asscott-Evans	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Unsure	High (6)
McClung MR	Yes	Unsure	Yes	No	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (6)
Lewiecki EM	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	High (7)
Johnell	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Unsure	High (6)
Greenspan SL	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	No	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)

		1. Was the method of randomization adequate?	2. Was the treatment allocation concealed?	3. Were the groups similar at baseline regarding the most	4. Was the patient blinded to the intervention?	5. Was the care provider blinded to the intervention?	6. Was the outcome assessor blinded to the intervention?	7. Were co-interventions avoided or similar?	8. Was the compliance acceptable in all groups?	9. Was the drop-out rate described and acceptable?	10. Was the timing of the outcome assessment in all groups similar?	11. Did the analysis include an intention-to-treat analysis?	Quality (score)
Clodronate	McCloskey E	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (8)
	Giannini S	Unsure	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	No	Low (3)
Etidronate	Watts NB	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
	Meunier PJ	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (8)
	Herd RJM	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
	Fogelman I	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
	Adami S	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
Ibandronate	Ravn P	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
	Stakkestad JA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	High (8)
	Tanko LB	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (6)
	Chesnut CH	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (8)
	McClung MR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (8)

		1. Was the method of randomization adequate?	2. Was the treatment allocation concealed?	3. Were the groups similar at baseline regarding the most	4. Was the patient blinded to the intervention?	5. Was the care provider blinded to the intervention?	6. Was the outcome assessor blinded to the intervention?	7. Were co-interventions avoided or similar?	8. Was the compliance acceptable in all groups?	9. Was the drop-out rate described and acceptable?	10. Was the timing of the outcome assessment in all groups similar?	11. Did the analysis include an intention-to-treat analysis?	Quality (score)
Risedronate	Mortensen L	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	No	Yes	Yes	Yes	High (6)
	Harris ST	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (9)
	Fogelman	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	High (8)
	Reginster JY	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	High (7)
	McClung MR	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (9)
	Sorensen OH	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Unsure	Yes	Yes	High (6)
	Hooper MJ	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	No	Yes	Yes	Yes	High (8)
	Li Yuming	Yes	Unsure	No	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Unsure	Low (5)
	Välämäki MJ	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	High (7)
	Masud T	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (9)
Zoledronate	Reid IR	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	High (6)
	Black DM	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (8)





## รายการอ้างอิง

1. Johnell O, K.J.(2006). **An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures.** Osteoporos Int..Dec;17(12):1726-33.
2. Looker, A.C.e.a.(2012). **Osteoporosis or Low Bone Mass at the Femur Neck or Lumbar Spine in Older Adults: United States, 2005–2008.** NCHS Data Brief 2012(93): p. 1-8.
3. Taepongsorat, L.(2014). **Osteoporosis: Epidemiology, Causes, Diagnosis, Treatments.** J Sci Technol MSU, 2014. vol 33.No.5, September-October 2014.
4. Lau EM, L.J., Suriwongpaisal P, Saw SM, Das De S, Khir A, et al.(2001). **The incidence of hip fracture in four Asian countries: the Asian Osteoporosis Study (AOS).** Osteoporos Int., 2001. 12(3):239-43.
5. ปฤษฎฐพร กิ่งแก้วและคณะ.(2558). **การประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ.สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข.ปีที่ 3 ฉบับที่ 27 เดือนสิงหาคม 2558.**
6. ชนนรรัช รัตน โชติพานิชและคณะ.(2555). **รายงานการศึกษาทบทวนประสิทธิผลและแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนของกลุ่มยารักษาโรคกระดูกพรุน. สำนักงานวิจัยเพื่อการพัฒนาหลักประกันสุขภาพไทย.**
7. Drake, M.T., B.L. Clarke, and E.M. Lewiecki. (2015). **The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis.** Clin Ther. 37(8): p. 1837-50.
8. Rosen, C.J..(2005). **Postmenopausal Osteoporosis.** New England Journal of Medicine, 353(6): p. 595-603.
9. (AACE)., A.A.o.c.e., .(2010). **Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis.** Endocrine Practice 2010; 16 (3): 1-37.
10. Whitaker, M., et al.(2012). **Bisphosphonates for Osteoporosis — Where Do We Go from Here?.** New England Journal of Medicine, 366(22): p. 2048-2051.
11. Black, D.M., et al..(1996). **Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures.** The Lancet, 1996. 348(9041): p. 1535-1541.
12. Cranney, A., et al..(2002). **Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women.** Endocr

- Rev. 23(4): p. 508-16.
13. Harris ST , B.W., Miller PD. (2008). **Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies.** *Curr Med Res Opin.* Jan;24(1):237-45.
  14. Eugene McCloskey, P.S., Mike Davies et al.(2004). **Clodronate Reduces Vertebral Fracture Risk in Women With Postmenopausal or Secondary Osteoporosis: Results of a Double-Blind,Placebo-Controlled 3-Year Study.** *Journal of bone and mineral research.* Volume 19, Number 5, 2004.
  15. Anthony B. Hodsman, D.A.H., Robert Josse.(2002). **Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date.** *CMAJ.* May 28; 166(11): 1426–1430., 2002.
  16. Thiébaud D, B.P., Kriegbaum H. (1997). **Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis.** *Am J Med.* 1997 Oct;103(4):298-307.
  17. Riis BJ, I.J., von Stein T.(2001). **Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis.** *J Bone Miner Res.* Oct;16(10):1871-8.
  18. Fogelman I, R.C., Smith R, et al.(2000). **Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial.** *BMD-MN Study Group. J Clin Endocrinol Metab;* 85:1895.
  19. Mortensen, L., et al. (1998). **Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism,* 83, 396-402 DOI: 10.1210/jcem.83.2.4586.
  20. Reid, I.R., et al.(2002). **Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density.** *N Engl J Med.* 346(9): p. 653-61.
  21. Foundation.(2014). **Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis.** Washington, DC: National Osteoporosis Foundation.

22. Rosen, C.J., et al.(2005). **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. 20(1): p. 141-51.
23. McClung, M.R., et al. (2004). **Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis.** Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 19, 11-8 DOI: 10.1359/JBMR.0301202.
24. Papapoulos, S.E., et al.(2005). **Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women.** Osteoporos Int. 16(5): p. 468-74.
25. NIH Consensus Statements .(2000). **Osteoporosis prevention , diagnosis and therapy.** NIH consensus statements. 17 : 1-36.
26. ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล.(2552). **ตำราโรคกระดูกพรุน 1 (Textbook of Osteoporosis).** พิมพ์ลักษณ์ , กรุงเทพฯ: ภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น.
27. ราชวิทยาลัยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทยและมูลนิธิโลกกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย. (2553). **แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน พ.ศ. 2553.** กรุงเทพฯ.
28. Koh, L.K., et al.,(2001). **A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis.** Osteoporos Int. 12(8): p. 699-705.
29. สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. (2548). **แนวทางเวชปฏิบัติ เรื่อง โรคกระดูกพรุน.** ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ.
30. Looker, A.C. et al.(2010). **Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: Nhanes 2005-2006 compare with Nhanes III.** Journal of Bone and Mineral Research 25, 1 (January): 64-71.
31. Limpaphayom, K.K., Taechakraichana, N., Jaisamram, U. et al. (2000). **Bone mineral density of lumbar spine and proximal femur in normal Thai women.** . J Med Assoc Thai. 2000;83:725–731.
32. C. Pongchaiyakul, N.R., R. Chotmongkol, V. Kosulwat, S. Charoenkiatkul, R. Rajatanavin.(2002). **Bone mineral density in rural Thai adults living in Khon Kaen province.** J Med Assoc Thai. 2002; 85(2):235-44.

33. ลดาชาติ แต่พงษ์โสรัถ.(2014). **กระดูกพรุน: ระบาดวิทยา สาเหตุ การตรวจวินิจฉัย การรักษา**. J Sci Technol MSU, Vol 33. No 5, September-October 2014.
34. อัจฉรา กุลวิสุทธิ์และคณะ.(2553). **โรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์. .วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม**. บริษัท ซีดีพริ้นท์ จำกัด. ปีที่ 21 ฉบับที่ 4 เดือนตุลาคม พ.ศ.2553.
35. Rehman Q , L.N.(2003). **Effect of glucocorticoids on bone density**. Med Pediatr Oncol., Rehman Q1, Lane NE. sep;41(3):212-6.
36. สุมาภา ชัยอำนาจ.(2553). **Understanding Bone Remodeling**. In: **กิตติ โตเต็มโชคชัยการ. พื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม**. กรุงเทพมหานคร: สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. p. 47-63.
37. PM., C.(2007). **Pathogenesis**. In: **Pauline M. Camacho PDM. Osteoporosis**. 1 ed: Lippincott Williams &Wilkins.. p. 16-24.
38. Hillier, T.A., et al..(2011). **WHO absolute fracture risk models (FRAX): do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis?**. J Bone Miner Res, 2011. 26(8): p. 1774-82.
39. Organization, W.H. (2007). **Assessment of osteoporosis at the primary health care level**. World Health Organization Scientific Group. Geneva.
40. J.A. Kanis, A.O., O. Johnell, C. De Laet, B. Jonsson, A.K. Oglesby.(2003). **The components of excess mortality after hip fracture**. Bone. Volume 32, Issue 5, Pages 468–473.
41. ภักดี แก้วเปงจันทร์.(2555). **การป้องกันโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน**. ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
42. Bischoff-Ferrari HA, W.W., Wong JB,Giannucci E,Dietrich T,Dawson-Hughes B.(2005) **Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials**. JAMA 2005;293:2257-64.
43. Bischoff-Ferrari HA, O.E., Dawson-Hughes B.(2006). **Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial**. Arch Intern Med 2006;166:424-30.
44. Ward KD, K.R., *A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density*. Calcif Tissue Int 2001; 68:259.

45. (AACE), A.A.o.c.e.(2010). **Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis.** Endocrine Practice 2010; 16 (3): 1-37.
46. มุลินธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย.(2553). **แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน พ.ศ. 2553.** มุลินธิโรคกระดูกพรุน. นนทบุรี.
47. Chitre, M., D. Shechter, and A. Grauer. (2011). **Denosumab for treatment of postmenopausal osteoporosis.** Am J Health Syst Pharm, 68(15): p. 1409-18.
48. Luckman SP, H.D., Coxon FP, et al, (1998). **Nitrogen – containing bisphosphonates inhibit the mevlonate pathway and prevent post – translational prenylation, of GTP binding proteins.** J Bone Mineer Res 13:581-589,1998.
49. นั้ตรเลิศ พงษ์ไชยกุล. (2552). **ตำราโรคกระดูกพรุน 2 (Textbook of Osteoposis).** พิมพ์ลั้กษณ์, กรุงเทพฯ: ภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น.
50. ณรงค์์ บุญยรัตเวช. (2554). **Overview Bisphosphonate in clinical practice.** กรุงเทพมหานคร : ชั้วน้ำ พรินตั้ง.
51. Liberman Uri A. , S.R.W., Johann Bröll. (1995). **Effect of Oral Alendronate on Bone Mineral Density and the Incidence of Fractures in Postmenopausal Osteoporosis.** N Engl J Med .333:1437-1444, November 30, 1995.
52. Charles H. Chesnut , M.R.M., Kristine E. Ensrud et al. (1995). **Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling.** Am J Med. 1995 Aug;99(2):144-52.
53. Cummings, S.R., et al.(1998). **Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial.** Jama, 280(24): p. 2077-82.
54. McCloskey, E., et al.(2004). **Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study.** Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.. 19, 728-36 DOI: 10.1359/JBMR.040116.
55. Storm, T., et al..(1990). **Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis.** N Engl J Med, 322(18):



- p. 1265-71.
56. Chesnut, C.H., 3rd, et al.(2004). **Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis.** J Bone Miner Res, 19(8): p. 1241-9.
  57. Reginster, J.Y., et al. (2006). *Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study.* Annals of the rheumatic diseases, 65, 654-61 DOI: 10.1136/ard.2005.044958.
  58. Harris, S.T., et al.(1999). *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group.* Jama, 282, 1344-52.
  59. Reginster, J., et al. (2000). **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, 11(1): p. 83-91.
  60. Wells GA, C.A. (2010). *Peterson J et al, Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women.* The Cochrane Library 2010, Issue 7.
  61. Pongchaiyakul C, A.K., Kotruchin P, Kularbkaew C.(2007). **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (ONJ): a report of two cases.** J Med Assoc Thai. 2007 Nov;90(11):2494-8.
  62. Furlan AD, P.V., Bombardier C, van Tulder M. (2009). **Updated Method Guidelines for Systematic Reviews in the Cochrane Back Review Group.** Spine (Phila Pa 1976), 2009. Volume 34(Issue 18 ): p. pp 1929-1941.
  63. เศษฐา งามจรัส. (2552). การประเมินความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในการวิเคราะห์เมตา. ศรีนครินทร์เวชสาร . กรุงเทพฯ.
  64. Higgins, J.P.T., et al. (2003). **Measuring inconsistency in meta-analyses.** British Medical Journal. 327: p. 557-560.
  65. สาวิตรี เกตุอมและคณะ. (2006). **อภิวเคราะห์เบื้องต้น (ABC of Meta-analysis).** กรุงเทพฯ.
  66. Rossini, M., et al. (1994). **Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis.** Journal of bone and mineral research : the official

- journal of the American Society for Bone and Mineral Research.. 9, 1833-7 DOI:  
10.1002/jbmr.5650091121.
67. Adami, S., et al. (1995). **Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis.** *Bone*. 17(4): p. 383-90.
  68. Ensrud, K.E., et al.(1997).**Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial.** *Arch Intern Med*. 157(22): p. 2617-24.
  69. Black, D.M., et al.. (2000). **Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group.** *J Clin Endocrinol Metab*. 85(11): p. 4118-24.
  70. Bone, H.G., et al. (1997). **Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers.** *J Clin Endocrinol Metab*. 82(1): p. 265-74.
  71. Hosking, D., et al.(1998). **Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group.** *N Engl J Med*. 338(8): p. 485-92.
  72. Greenspan SL, P.R., Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. (1998). , **Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial.** *J Bone Miner Res*.Sep;13(9):1431-8.
  73. Pols, H.A., et al 91999). **Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study.** *Fosamax International Trial Study Group*. *Osteoporosis international* : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 9, 461-8.
  74. Kung, A.W., S.S. Yeung, and L.W. Chu. (2000). **The efficacy and tolerability of alendronate in postmenopausal osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study.** *Calcified tissue international*.. 67, 286-90.

75. Lau, E.M., et al.(2000). **Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis.** *Bone*.27(5): p. 677-80.
76. Bell, N.H., et al.(2002). **Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 87, 2792-7 DOI: 10.1210/jcem.87.6.8575.
77. Greenspan, S.L., et al.. (2002). **Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Ann Intern Med*. 136(10): p. 742-6.
78. Johnell, O., et al. (2002). **Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis.** *J Clin Endocrinol Metab*. 87(3): p. 985-92.
79. Brynne H. Ascott-Evans, N.G.a., Seppo Kivinen. (2003). **Alendronate Prevents Loss of Bone Density Associated With Discontinuation of Hormone Replacement Therapy.** *Arch Intern Med*. 163:789-794.
80. McClung, M.R., et al.(2006). **Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density.** *N Engl J Med*. 354(8): p. 821-31.
81. Lewiecki, E.M., et al. (2007). **Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD.** *J Bone Miner Res*. 22(12): p. 1832-41.
82. Watts, N.B., et al.(1990). **Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis.** *The New England journal of medicine*. 323, 73-9 DOI: 10.1056/NEJM199007123230201.
83. Meunier, P.J., et al.(1997). **Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1-year follow-up).** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 82, 2784-91 DOI: 10.1210/jcem.82.9.4073.
84. Ruth J. M. Herd, R.B., Glen M. Blake. (1997). **The Prevention of Early Postmenopausal Bone Loss by Cyclical Etidronate Therapy: A 2-Year, Double-blind,Placebo-controlled Study.** *Am J Med*. 103:92–99.

85. Fogelman, I., et al. (2000). **Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial.** **BMD-MN Study Group.** The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 85, 1895-900 DOI: 10.1210/jcem.85.5.6603.
86. Adami, S., et al.(2000). **Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate.** J Endocrinol Invest. 23(5): p. 310-6.
87. Ravn, P., et al. (1996). *The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study.* Bone. 19, 527-33.
88. Stakkestad, J.A., et al.. (2003). **Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women.** Ann Rheum Dis. 62(10): p. 969-75.
89. Tanko, L.B., et al.(2003). **Oral weekly ibandronate prevents bone loss in postmenopausal women.** J Intern Med. 254(2): p. 159-67.
90. McClung, M.R., et al.(2009). **Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss.** Bone. 44(3): p. 418-22.
91. McClung, M.R., et al. (2001). **Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.** *Hip Intervention Program Study Group.* N Engl J Med. 344(5): p. 333-40.
92. Sorensen, O.H., et al. (2003). **Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience.** Bone. 32(2): p. 120-6.
93. Hooper, M.J., et al.(2005). **Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial.** Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 8, 251-62 DOI: 10.1080/13697130500118126.
94. Li, Y., et al.(2005). **Efficacy and safety of risedronate sodium in treatment of postmenopausal osteoporosis.** Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban. 25, 527-9.
95. Valimaki, M.J., et al. (2007). **Effects of risedronate 5 mg/d on bone mineral density and**

- bone turnover markers in late-postmenopausal women with osteopenia: a multinational, 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III trial.** Clin Ther. 29(9): p. 1937-49.
96. Masud, T., M. McClung, and P. Geusens. (2009). **Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis.** Clin Interv Aging. 4: p. 445-9.
97. Black, D.M., et al. (2007). **Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.** N Engl J Med. 356(18): p. 1809-22.
98. Popp, A.W., et al. (2013). **Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: a three-year study.** J Bone Miner Res. 28(3): p. 449-54.
99. McClung, M., et al. (2009). **Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial.** Obstetrics and gynecology. 114, 999-1007 DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a.
100. Hwang, J.S., et al. (2011). **The effects of intravenous zoledronic acid in Chinese women with postmenopausal osteoporosis.** J Bone Miner Metab. 29(3): p. 328-33.
101. Grey, A., et al. (2012). **Low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a randomized controlled trial.** J Clin Endocrinol Metab. 97(1): p. 286-92.
102. Bai, H., et al. (2013). **Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women.** J Int Med Res. 41(3): p. 697-704.
103. Giannini, S., et al. (1993). **Effects of one-year cyclical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss.** Bone. 14(2): p. 137-41.
104. Serrano, A.J., et al. (2013). **Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis.** Gynecol Endocrinol. 29(12): p. 1005-14.
105. Sanderson J, M.-S.J.M., Stevens J. (2016). **Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis.** Bone. Volume 89, August 2016, Pages 52-58.

106. Wells GA , C.A., Peterson J. (2008). **Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women.** Cochrane Database Syst Rev. Jan 23;(1):CD001155.
107. Ann Cranney, G.W., Andrew Willan. (2002). **Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women.** Endocrine Reviews. Volume 23(Issue 4, 1 August 2002): p. Pages 508–516.
108. G. Wang, et al. (2017). **The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in post-menopausal osteoporosis treatment. Which therapies work best? a network meta-analysis.** Bone Joint Res. 6:452–463.
109. Wells GA , C.A., Peterson J. (2008). **Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women.** Cochrane Database Syst Rev.2008 Jan 23;(1):CD003376. .
110. A. Cranney, G.G., N. Krolicki. (2001). **A Meta-analysis of Etidronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis.** Osteoporosis International.
111. Song, Y.H.L.a.G.G. (2011). **Efficacy and Safety of Monthly 150 mg Oral Ibandronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** Korean J Intern Med. Sep; 26(3): 340–347.
112. Wells G , C.A., Peterson J. (2008). **Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women.** Cochrane Database Syst Rev. 2008. Jan 23;(1):CD004523.
113. Ann Cranney, P.T., Jonathan Adachi. (2002). **Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis.** Endocrine Reviews. Volume 23(Issue 4, 1 August 2002, Pages 517–523.).
114. Jun zhang, y.w., Yi-lei zhao. (2012). **Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: A meta-analysis.** Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 743-748, 2012.



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	วิฑูร อุปrikชาติพงษ์
วัน เดือน ปี เกิด	18 ธันวาคม 2521
สถานที่เกิด	นครปฐม
วุฒิการศึกษา	ปริญญาเกศศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยศิลปากร
ที่อยู่ปัจจุบัน	59/33 หมู่ที่ 1 ตำบลนครปฐม อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

