



การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัย
ของการใช้ยากลุ่มที่มีไซบิฟอสโฟเนตในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน



โดย
นางสาวศรีสกุล สิ้นสวัสดิ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผนก ก แบบ ก 2 ปริญญาโทมหาบัณฑิต

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2560

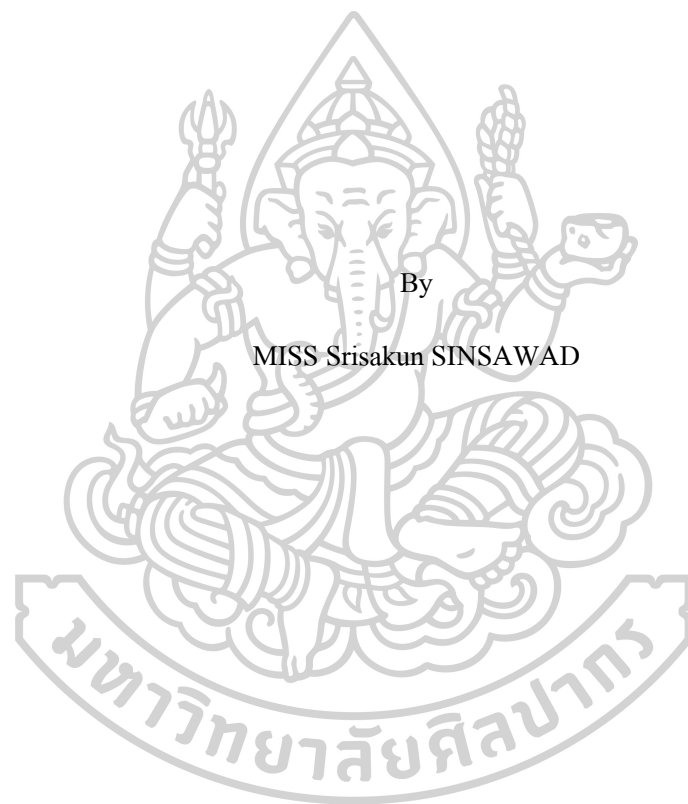
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่มที่มีโซ่บิสฟอสโฟเนตในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY
OF NON-BISPHOSPHONATE FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN
POSTMENOPAUSAL WOMEN



By

MISS Srisakun SINSAWAD

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
ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่มที่มีโซบิฟอส
โฟเนตในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน
โดย ศรีสกุล สินสวัสดิ์
สาขาวิชา เกษศาสตร์สังคมและการบริหาร แผนก ก แบบ ก 2 ปริญญา
มหาบัณฑิต
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก เกษกรหญิง อาจารย์ ดร. วารณี บุญช่วยเหลือ

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร. จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ
(เกษตรกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ณัฐฐิญา คำผล)

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

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

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก
(เกษตรกรหญิง อาจารย์ ดร. ศิตาพร ยังกง)

57362202 : เกษีษศาสตรสังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต

คำสำคัญ : การทบทวนวรรณกรรม, การวิเคราะห์ห้อกิมาณ, ประสิทธิผล, ความปลอดภัย, ยากลุ่มที่มีโซบิสปอสโฟเนต, กระจกพรุน, หญิงวัยหมดประจำเดือน, DENOSUMAB, RALOXIFENE, STRONTIUM RANELATE, TERIPARATIDE, TIBOLONE

นางสาว ศรีสกุล สิ้นสวัสดิ์: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่มที่มีโซบิสปอสโฟเนตในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : เกษีษกรหญิง อาจารย์ ดร. วาณี บุญช่วยเหลือ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิผลของยากลุ่มที่มีโซบิสปอสโฟเนตในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยทำการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ MEDLINE, The Cochrane Library และฐานข้อมูลภาษาไทย ตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูล จนถึงเดือนพฤศจิกายน 2558 โดยคัดเลือกงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลุ่มที่มีโซบิสปอสโฟเนต ได้แก่ Denosumab, Raloxifene, Strontium ranelate, Teriparatide และ Tibolone กับการให้ยาหลอกหรือ/และแคลเซียมร่วมกับวิตามินดี โดยวัดผลลัพธ์เป็นอุบัติการณ์การหักของกระดูกที่บริเวณต่างๆ หรือการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก หรือ อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ วิเคราะห์ห้อกิมาณประสิทธิผลของยาโดยแสดงด้วยค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (Risk ratio; RR) และค่าเฉลี่ยความแตกต่าง (Mean difference; MD) ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% CI) ผลการศึกษาพบงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 23 เรื่อง ซึ่งเป็นงานวิจัยศึกษาเปรียบเทียบผลของยากลุ่มที่มีโซบิสปอสโฟเนตกับการให้ยาหลอกร้อยละ 96.07 มีระยะเวลาการศึกษาอยู่ในช่วง 1-3 ปี งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ห้อกิมาณเป็นงานวิจัยคุณภาพสูงจำนวน 22 งานวิจัย และงานวิจัยคุณภาพต่ำ 1 งานวิจัย ผลการวิเคราะห์ห้อกิมาณพบว่า การให้ยา Denosumab, Strontium ranelate และ Teriparatide สามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Risk ratio (RR) = 0.33; 95%CI: 0.26-0.41, 0.60; 95%CI: 0.53-0.69 และ 0.26; 95%CI: 0.14-0.49) ตามลำดับ ทั้งนี้ยา Raloxifene ให้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยา Denosumab ยังมีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสะโพกหักได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.61; 95%CI: 0.37-0.98) ส่วนผลในการป้องกันกระดูกข้อมือหักพบว่า ยาแต่ละรายการให้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ยาแต่ละรายการทำให้ค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นที่ตำแหน่ง Lumbar spine, Femoral neck และ Total Hip ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบประสิทธิผลของ Tibolone ต่อ BMD ที่ Total Hip ด้านความปลอดภัยของการใช้ยาพบว่า การได้รับยา Tibolone ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) (RR= 2.16; 95%CI: 1.12-4.10) ส่วนการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงอื่นๆ พบว่า การใช้ยาแต่ละรายการ ให้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้ทั่วไปบางอาการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เช่น การให้ยา Denosumab และ Strontium ranelate พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดผื่นเพิ่มขึ้น (RR=1.71; 95%CI 1.30-2.26, 1.35; 95%CI 1.05-1.73 ตามลำดับ) การเกิดผลปดกติดต่อบรรยากาศ คือ อาการร้อนวูบวาบจากยา Raloxifene มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น (RR= 1.57; 95%CI 1.33-1.85) เป็นต้น สรุปได้ว่า ประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักที่บริเวณต่างๆ และเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูก รวมไปถึงความปลอดภัยของยาในกลุ่มที่มีโซบิสปอสโฟเนตแต่ละรายการมีแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดของหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงผลในการป้องกันกระดูกหักของยาบางรายการ เช่น Raloxifene และ Tibolone ดังนั้นการนำข้อมูลไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม

57362202 : Major (SOCIAL AND ADMINISTRATIVE PHARMACY)

Keyword : SYSTEMATIC REVIEW, META-ANALYSIS, EFFICACY, SAFETY, NON-BISPHOSPHONATE, OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL WOMEN, DENOSUMAB, RALOXIFENE, STRONTIUM RANELATE, TERIPARATIDE, TIBOLONE

MISS SRISAKUN SINSAWAD : SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY OF NON-BISPHOSPHONATE FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN THESIS ADVISOR : LECTURER WARANEE BUNCHUAILUA

The purposes of this research were to conduct a systematic review and meta-analysis of effectiveness of Non-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 non-bisphosphonate drugs including Denosumab, Raloxifene, Strontium ranelate, Teriparatide and Tibolone 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 23 studies consistent to inclusion criteria. The studies determined the effect of non-bisphosphonate comparing with placebo (96.07%) for 1-3 years. Data from 22 high quality studies and a low quality study were used for meta-analysis. Meta-analysis indicated that Denosumab, Strontium ranelate and Teriparatide had significant effect on preventing vertebral fracture (Risk ratio (RR) = 0.33; 95%CI: 0.26-0.41, 0.60; 95%CI: 0.53-0.69 and 0.26; 95%CI: 0.14-0.49, respectively). But the effect of Raloxifene on the prevention of vertebral fracture was no significant difference from the placebo. Moreover, Denosumab was effective for the prevention of hip fracture (RR=0.61; 95%CI: 0.37-0.98). There were no significant differences on the effects of all non-bisphosphonate drugs for the prevention of wrist fracture comparing with control group. The effects of non-bisphosphonate drugs on BMD indicate significant increases in BMD at lumbar spine, femoral neck and total Hip, but Tibolone was not effective on BMD at total hip. For the safety, results found that Tibolone could increase the risk of stroke (RR= 2.16; 95%CI: 1.12-4.10) but risks of serious adverse events were not significant difference between non-bisphosphonate and the control group. Non-bisphosphonate significant increased risk of some common adverse events compare with control group such as Denosumab and Strontium ranelate increased risk of rash (RR= 1.71; 95%CI 1.30-2.26, 1.35; 95%CI 1.05-1.73, respectively) and hot flushes form Raloxifene (RR= 1.57; 95%CI 1.33-1.85). In conclusion, the effectiveness on the prevention of bone fractures and on the increased BMD; and the safety of each Non-Bisphosphonate drug are different. However, evidences indicate the effectiveness of Raloxifene and Tibolone were limited. Further studies should be conducted on the use of these drugs for preventing osteoporotic fracture in postmenopausal women.

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เพราะได้รับความกรุณาจากเกศัชกรหญิง อาจารย์ ดร. วารณี บุญช่วยเหลือ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ให้ความช่วยเหลือและให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้วิจัย รวมทั้งเกศัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐจิฎา กำพล ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ เกศัชกรผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย และเกศัชกรหญิง อาจารย์ ดร.ศิตาพร ยังกง กรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการ หัวหน้ากลุ่มงานเกศัชกรรม เกศัชกรทุกท่าน และเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเกศัชกรรม สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยาที่ให้การสนับสนุนในการทำงานวิจัยนี้

สุดท้ายขอขอบพระคุณบิดา มารดา ครูอาจารย์ที่ช่วยให้การสนับสนุนช่วยเหลือจนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสิ้นลงได้ด้วยดี

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้รับการสนับสนุนบางส่วนจากคณะเกศัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ศรีสกุล สิ้นสวัสดิ์



สารบัญ

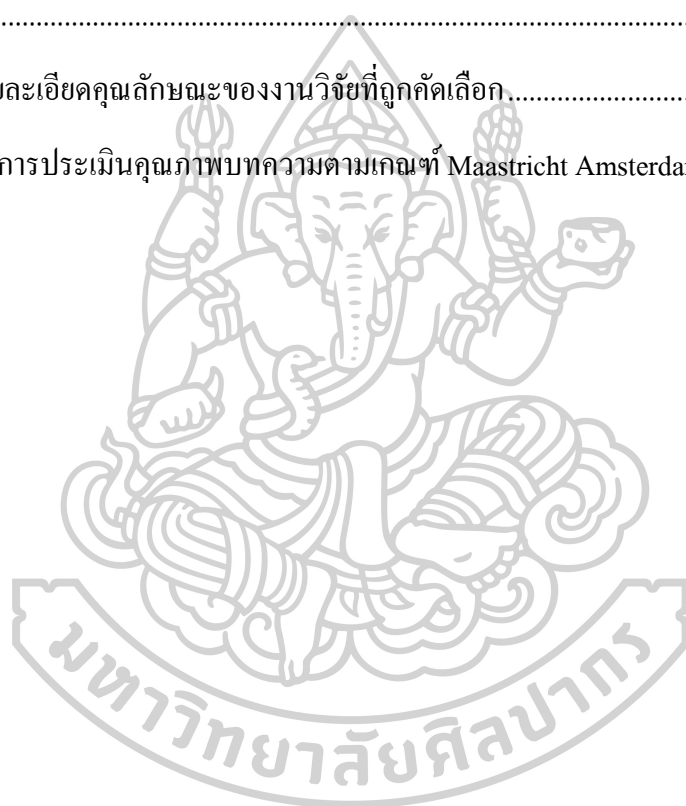
	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ซ
สารบัญภาพ	ฅ
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของการศึกษา.....	7
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	7
สมมติฐานการศึกษา.....	7
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	8
บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	9
1. โรคกระดูกพรุน	9
1.1 นิยามและความสำคัญของโรคกระดูกพรุน	9
1.2 ระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุน	13
1.3 พยาธิสภาพและการวินิจฉัย	16
2. การรักษาโรคกระดูกพรุน	23
3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	35
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	45
รูปแบบการศึกษา (Study design).....	45

ขอบเขตของการศึกษา	45
วิธีการศึกษา.....	45
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	51
1. ผลการสืบค้นข้อมูล	51
2. ผลประเมินคุณภาพงานวิจัย	54
3. คุณลักษณะของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก	54
A) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของยา Denosumab	95
B) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในยา Raloxifene	105
C) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในยา Strontium ranelate.....	112
D) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในยา Teriparatide.....	117
E) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในยา Tibolone	123
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ	129
1. สรุปผลการวิจัย	129
2. อภิปรายผลการวิจัย	132
3. ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	141
4. ข้อเสนอแนะ	142
ภาคผนวก ก.....	143
ภาคผนวก ข.....	147
รายการอ้างอิง	151
ประวัติผู้เขียน	167

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก.....	21
ตารางที่ 2	รายละเอียดของฐานข้อมูลและคำสำคัญที่ใช้สืบค้น.....	46
ตารางที่ 3	ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่าง ๆ	52
ตารางที่ 4	คุณลักษณะทั่วไป (Basic Characteristic) ของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก จำแนกตามยาแต่ละรายการ.....	55
ตารางที่ 5	รายละเอียดคุณลักษณะของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก.....	59
ตารางที่ 6	ผลการประเมินคุณภาพบทความตามเกณฑ์ Maastricht Amsterdam scale	144



สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงภาพสรุปผลการสืบค้นและการคัดกรองบทความการศึกษาทั้งหมด53

ภาพที่ 2 Forest plot ของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture96

ภาพที่ 3 Forest plot ของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture ในผู้ที่เคยมี
กระดูกหักมาก่อน (secondary prevention)97

ภาพที่ 4 Forest plot ของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture97

ภาพที่ 5 Forest plot ของยา Denosumab ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่
ตำแหน่ง Femoral neck.....99

ภาพที่ 6 Forest plot ของการเกิด Serious adverse events จากยา Denosumab99

ภาพที่ 7 Forest plot ของการเกิด Serious infection adverse events จากยา Denosumab.....100

ภาพที่ 8 Forest plot ของการเกิด Neoplasm จากยา Denosumab101

ภาพที่ 9 Forest plot ของการเกิดCommon adverse eventsจากยา Denosumab ต่อระบบอวัยวะทั่วไป
ของร่างกาย101

ภาพที่ 10 Forest plot ของการเกิดCommon adverse eventsจากยา Denosumab ต่อระบบทางเดิน
อาหารและลำไส้102

ภาพที่ 11 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อภาวะการติดเชื้อ
ต่าง ๆ102

ภาพที่ 12 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบการทำงาน
ของกล้ามเนื้อและกระดูก103

ภาพที่ 13 Forest plot ของการเกิดCommon adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบทางเดิน
หายใจ104

ภาพที่ 14 Forest plot ของการเกิดCommon adverse events จากยา Denosumab ต่อผิวหนังและ
เนื้อเยื่อ104

ภาพที่ 15 Forest plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture105

ภาพที่ 16 Forest plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture.....	106
ภาพที่ 17 Forest plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด Hip fracture.....	107
ภาพที่ 18 Forest plot ของการเกิด Serious adverse events จากยา Raloxifene	108
ภาพที่ 19 Forest plot ของการเกิด Venous thromboembolism จากยา Raloxifene	109
ภาพที่ 20 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อระบบทางเดิน อาหารและลำไส้.....	110
ภาพที่ 21 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อการติดเชื้อต่าง ๆ	110
ภาพที่ 22 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อความผิดปกติต่อ ระบบอื่น ๆ	111
ภาพที่ 23 Forest plot ของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture	112
ภาพที่ 24 Forest plot ของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture ในผู้ที่เคย มีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention).....	113
ภาพที่ 25 Forest plot ของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture ...	113
ภาพที่ 26 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อระบบ อวัยวะทั่วไปของร่างกาย	115
ภาพที่ 27 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อระบบ ทางเดินอาหารและลำไส้.....	116
ภาพที่ 28 Forest plot ของยา Teriparatide ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture.....	117
ภาพที่ 29 Forest plot ของยา Teriparatide ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture.....	118
ภาพที่ 30 Forest plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ ตำแหน่ง Lumbar spine.....	119
ภาพที่ 31 Forest plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ ตำแหน่ง Femoral neck.....	119

ภาพที่ 32 Forest plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total hip	120
ภาพที่ 33 Forest plot ของการเกิด serious adverse events จากยา Teriparatide	120
ภาพที่ 34 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย	121
ภาพที่ 35 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้	122
ภาพที่ 36 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อ	123
ภาพที่ 37 Forest plot ของ Tibolone ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine	125
ภาพที่ 38 Forest plot ของ Tibolone ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck	126
ภาพที่ 39 Forest plot ของการเกิด Serious adverse events จากยา Tibolone	127
ภาพที่ 40 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Tibolone ต่อระบบสืบพันธุ์และความผิดปกติของเต้านม	128
ภาพที่ 41 Funnel plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture	148
ภาพที่ 42 Funnel plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture	148
ภาพที่ 43 Funnel plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine	149
ภาพที่ 44 Funnel plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck	149
ภาพที่ 45 Funnel plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total hip	150

บทที่ 1 บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) เป็นโรคที่ความแข็งแรงของกระดูกทั้งในส่วนของความหนาแน่นของกระดูก (Bone density) และคุณภาพของกระดูก (Bone quality) ลดลง [1] จากการสำรวจความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2010 พบประชากร 10.2 ล้านรายเป็นโรคกระดูกพรุน โดยพบความชุกการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงจำนวน 8.2 ล้านราย (ร้อยละ 15.4) และในผู้ชาย 2 ล้านราย (ร้อยละ 4.3) [2] เช่นเดียวกับในทวีปยุโรปตะวันออก และเอเชียกลาง เช่น สหพันธรัฐรัสเซีย พบความชุกการเกิดกระดูกพรุนในประชากรร้อยละ 60.7 โดยพบในเพศหญิงมากถึงร้อยละ 33.8 [3] และในหลาย ๆ ประเทศในทวีปตะวันออกกลาง พบความชุกการเกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนตั้งแต่ร้อยละ 16.1 ถึงร้อยละ 33 [4] ทางด้านประเทศในแถบทวีปยุโรป พบความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในกลุ่มประชากรของ 5 ประเทศหลัก (major countries) ได้แก่ ประเทศเยอรมนี ประเทศฝรั่งเศส ประเทศอิตาลี สหราชอาณาจักร และประเทศสเปน รวม 27.6 ล้านราย ซึ่งพบในเพศหญิงจำนวน 22 ล้านราย (ร้อยละ 79.7) [5] ทางด้านทวีปเอเชีย ข้อมูลการสำรวจในปี ค.ศ. 2013 ในประเทศจีนมีประชากรเป็นโรคกระดูกพรุน ร้อยละ 62.6 พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยพบได้ร้อยละ 40.1 เช่นเดียวกับประเทศญี่ปุ่น พบความชุกการเกิดโรคกระดูกพรุนในประชากรเพศหญิง 9.8 ล้านราย (ร้อยละ 2.3) ในขณะที่พบความชุกในเพศชายเพียง 3 ล้านราย (ร้อยละ 0.6) สำหรับประเทศไทย มีการสำรวจล่าสุดในปี พ.ศ. 2543 - 2544 ซึ่งพบความชุกการเกิดโรคกระดูกพรุนในเพศหญิงร้อยละ 33.4 [6]

ทั้งนี้โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่พบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง แต่จะพบความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในเพศหญิงได้มากกว่าเพศชาย ซึ่งในผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปที่อยู่ในช่วงวัยหมดประจำเดือน มีความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนตั้งแต่ร้อยละ 7 ถึงร้อยละ 35 และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น ในขณะที่ผู้ชายพบเพียงร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 10 และไม่พบแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามอายุ แต่จะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตั้งแต่อายุ 80 ปีขึ้นไป และเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลตามอายุ (age-adjusted) ระหว่างเพศชายและเพศหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ในเพศหญิงพบความชุกได้มากกว่าเพศชาย โดยพบได้ร้อยละ 16 ในเพศหญิง และร้อยละ 4 ในเพศชาย และจะ

พบการเกิดกระดูกพรุนได้มาก ในตำแหน่งของกระดูกสันหลัง (Lumbar spine) ร้อยละ 4 กระดูกคอสะโพก (Femur neck) ร้อยละ 3 และร้อยละ 2 พบได้ทั้งสองตำแหน่ง [7]

จากการที่โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่พบความชุกได้มากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น และสถานการณ์ในปัจจุบันมีสัดส่วนของจำนวนผู้สูงอายุเพิ่มมากขึ้น จึงอาจมีแนวโน้มในการเกิดโรคกระดูกพรุนเพิ่มมากขึ้นต่อไปได้ในอนาคต [8, 9] และโรคกระดูกพรุนจะกลายเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญในกลุ่มประชากรสูงอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหญิงวัยหมดประจำเดือน ซึ่งมีความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนค่อนข้างสูง อันเป็นผลมาจากการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้มีการสลายของมวลกระดูกอย่างรวดเร็ว [10]

โรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน จัดเป็นโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามธรรมชาติ หรือเป็นโรคกระดูกพรุนที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยการสูญเสียมวลกระดูกเกิดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ส่งผลให้เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) มีการทำงานเพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการสลายของกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูก และมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มมากขึ้น ซึ่งในหญิงวัยหมดประจำเดือนพบอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก โดยเฉพาะที่ตำแหน่งสะโพก และกระดูกสันหลัง ได้มากถึงร้อยละ 25 และร้อยละ 28 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า หญิงวัยหมดประจำเดือนซึ่งมีอายุ 50 ปีขึ้นไป เมื่อเกิดกระดูกหักขึ้นแล้วร้อยละ 40 มีคุณภาพชีวิตที่ลดลงและได้รับความทุกข์ทรมานใจจากผลของกระดูกหักไปจนชั่วชีวิต

ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุนมีอยู่หลายปัจจัย ได้แก่ มีอายุตั้งแต่ 50 – 90 ปี น้ำหนักตัว ความสูง ประวัติการเกิดกระดูกหัก หรือ พฤติกรรมการดำรงชีวิต (lifestyle factor) เช่น การได้รับแคลเซียมและวิตามินดี การสูบบุหรี่ เป็นต้น แต่ในเพศหญิงจะมีปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นและแตกต่างจากเพศชาย คือ ภาวะหมดประจำเดือน (Menopause status) ซึ่งส่งผลให้ผู้หญิงสูญเสียมวลกระดูกอย่างรวดเร็วและรุนแรงโดยเฉพาะในช่วง 10 ปีแรกหลังหมดประจำเดือน โดยจะมีอัตราการลดลงของมวลกระดูกร้อยละ 3 – 5 ต่อปี และเมื่อเวลาผ่านไปมวลกระดูกจะสูญเสียในอัตราที่ช้าลง [1, 11, 12]

ผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนหากไม่ได้รับการรักษา จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกายเพิ่มมากขึ้น จากการศึกษาของ Johnell และ Kanis ในปี ค.ศ. 2000 พบผู้เกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนประมาณ 9 ล้านคน โดยเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพก 1.6 ล้านคน กระดูกหักบริเวณแขน (forearm) 1.7 ล้านคน และกระดูกหักบริเวณกระดูกสันหลัง 1.4 ล้านคน [13] ทั้งนี้เมื่อเกิดกระดูกหักในตำแหน่งที่สำคัญ เช่น กระดูกสะโพก หรือกระดูกสันหลัง จะส่งผลกระทบต่ออื่น ๆ ตามมา คือ ทำให้ผู้ป่วยบางรายต้องนอนบนเตียงตลอดเวลาส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถดำรงชีวิตได้ตามปกติ ต้องกลายเป็นภาระของญาติและผู้ดูแล ส่งผลให้คุณภาพชีวิตลดต่ำลง และยัง

เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เกิดแผลกดทับ เกิดการติดเชื้อ เกิดโรคเรื้อรังทางระบบทางเดินหายใจ หรือเกิดทางเดินปัสสาวะอักเสบ และอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ [14] โดยพบข้อมูลว่ามีผู้เสียชีวิตประมาณ 740,000 คนต่อปีที่เสียชีวิตจากกระดูกหักบริเวณสะโพก [15] ส่วนการเกิดกระดูกหักบริเวณข้อมือแม้ผลกระทบที่เกิดขึ้นไม่ได้ก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตและผู้ป่วยไม่มีความจำเป็นต้องนอนโรงพยาบาล แต่จะส่งผลกระทบต่อการทำกิจกรรมที่ต้องใช้ข้อมือ เช่น ทานอาหาร หรือเขียนหนังสือ อันมีผลต่อการทำงาน การดำเนินชีวิตของผู้ป่วย และส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง [15] และผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกปลายแขนหักเมื่ออายุเพิ่มขึ้นจะมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆ เพิ่มขึ้นด้วย [10] ซึ่งในแถบทวีปยุโรปและอเมริกามีหญิงวัยหมดประจำเดือนร้อยละ 30 ที่เป็นโรคกระดูกพรุนซึ่งคาดว่า กว่าร้อยละ 40 ของคนกลุ่มนี้จะเป็นผู้ที่ได้รับความทุกข์ทรมานใจจากผลของกระดูกหักไปตลอดชีวิตที่ยังเหลืออยู่ [16]

นอกจากการเกิดกระดูกหักจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและครอบครัวโดยตรงแล้ว ยังส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจระดับประเทศในด้านค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วย เนื่องจากโรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษา และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่สูง ทั้งค่าใช้จ่ายในการผ่าตัดและการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่อง โดยมีแนวโน้มที่ค่าใช้จ่ายเหล่านี้จะเพิ่มมากขึ้นต่อไปในอนาคต โดยในปี ค.ศ. 2001 ประเทศสหรัฐอเมริกา มีรายงานค่าใช้จ่ายจากการรักษาในโรงพยาบาลและการดูแลรักษาต่อที่บ้านประมาณ 17 พันล้านเหรียญสหรัฐต่อปี (47 ล้านเหรียญสหรัฐต่อวัน) และมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ เช่นเดียวกับประเทศในแถบทวีปยุโรป ในปีค.ศ. 2000 มีค่าใช้จ่ายประมาณ 32 พันล้านยูโร และคาดว่าจะสามารถเพิ่มสูงได้ถึง 77 พันล้านยูโรในปี ค.ศ. 2050 [16] ในประเทศไทยจากการศึกษาของ วรธนารัตน์ และคณะ ในปีพ.ศ. 2548 พบว่าค่าใช้จ่ายทั้งหมดในการรักษาภาวะกระดูกหักที่สะโพกเฉลี่ยเท่ากับ 116,458.6 บาทต่อปี [17] ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจึงมีความสำคัญอย่างมากในการลดการเกิดโรคแทรกซ้อนและลดความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่เป็นผลกระทบจากการเกิดโรคกระดูกพรุน

วัตถุประสงค์หลักของการรักษาโรคกระดูกพรุนตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน [1] คือ ป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหัก ทั้งการป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention) คือ การป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ยังไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน และการป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prevention) คือ การป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีกระดูกหักแล้วเกิดกระดูกหักซ้ำขึ้นอีก [18] เพื่อลดโอกาสหรือความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งต่างๆ ของร่างกาย และเพื่อลดหรือหยุดยั้งการสลายกระดูกที่มากเกินไป และ/หรือเสริมสร้างมวลกระดูกให้มากขึ้น และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น [1] และติดตามผลภายหลัง

การรักษาด้วยการตรวจวัดค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก(Bone mineral density; BMD) ทั้งที่กระดูกสันหลังส่วนเอว และกระดูกสะโพก [19]

การรักษาโรคกระดูกพรุน แบ่งออกเป็นการรักษาโดยไม่ใช้ยา และการรักษาด้วยยา ซึ่งในปัจจุบันมียาหลายรายการที่มีประสิทธิภาพดี สามารถป้องกันกระดูกหักและป้องกันกระดูกหักซ้ำได้ แต่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับแคลเซียมและวิตามินดีที่เพียงพอร่วมด้วยเสมอ [1, 20] ซึ่งราชวิทยาลัยแพทยออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทยร่วมกับมูลนิธิโรคกระดูกพรุนในประเทศไทยได้อ้างอิงคำแนะนำจากกระทรวงสาธารณสุขไทยปี พ.ศ. 2545 แนะนำปริมาณแคลเซียม (Calcium) ที่ควรได้รับในวัยผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปคือ 1,000 mg ต่อวัน และควรได้รับวิตามินดี (Vitamin D) วันละ 400-800 IU ซึ่งเป็นปริมาณที่เพียงพอต่อการป้องกันการขาดวิตามินดี ซึ่งการได้รับวิตามินดีที่เพียงพอจะช่วยป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุน ป้องกันการเกิดกระดูกหัก และป้องกันการหกล้มได้ [19]

ในการรักษาด้วยยา ราชวิทยาลัยแพทยออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทยร่วมกับมูลนิธิโรคกระดูกพรุนในประเทศไทยได้กำหนดแนวเวชปฏิบัติของการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยได้จัดให้ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตเป็นยาลำดับแรก (Firstline drug) ในการรักษาหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ส่วนยาอื่น ๆ ที่มีใช้ในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตที่มีการใช้ในประเทศไทย คือ Denosumab, Raloxifene, Strontium ranelate, Teriparatide และ Tibolone นั้น ถูกพิจารณาเป็นทางเลือกในการสั่งใช้ยาตามความเหมาะสม เช่น Teriparatide แนะนำให้ใช้ในกรณีเป็นโรคกระดูกพรุนชนิดรุนแรงที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักใหม่ หรือ Raloxifene นอกจากแนะนำให้ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนแล้ว ยังแนะนำให้เลือกใช้ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมด้วย เป็นต้น [19]

อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตมีข้อจำกัดการใช้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติอย่างรุนแรง (creatinine clearance \leq 30 ml/min) ผู้ที่มีความผิดปกติของหลอดอาหารและการกลืน (abnormalities of oesophagus which delay emptying) และผู้ที่ไม่สามารถยืนหรือนั่งหลังตรงได้นาน 30 นาที [20, 21] เนื่องจากยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ การระคายเคืองต่อเยื่อเมือกทางเดินอาหาร ทำให้มีอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก ปวดท้อง คลื่นไส้ บางรายมีอาการรุนแรงจนเกิดเป็นแผลที่หลอดอาหาร มีเลือดออก และยายังทำให้ระบบทางเดินอาหารส่วนต้นอักเสบ ส่งผลให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการอาเจียน ท้องเสีย และท้องอืด จากการระคายเคืองที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นได้ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ นอกจากจะทำให้ผู้ป่วยเกิดโรคแทรกซ้อนเพิ่มเติมและก่อให้เกิดความ

ไม่สุขสบายแล้ว ยังอาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยด้วย โดยพบว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดการรักษาหรือเปลี่ยนการรักษาเป็นยากลุ่มอื่นแทนมากถึงร้อยละ 47.6 [22] นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น กระดูกต้นขาหักนอกแบบ (Atypical femoral fractures) และกระดูกขากรรไกรตาย (Osteonecrosis of jaw) ที่ถึงแม้จะเป็นอาการที่พบน้อยมากในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดยพบเพียง 1 ต่อ 10,000 ถึง 1 ต่อ 100,000 ราย [23] แต่ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นในการใช้ยากลุ่มนี้จึงแนะนำให้พิจารณาหยุดยาหลังจากใช้ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อนแล้ว 5 ปี [24]

จะเห็นได้ว่า การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนด้วยยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต มีข้อจำกัดและไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยทุกกลุ่ม ดังนั้นยาที่มีไซท์กลุ่มบิสฟอสโฟเนต ได้แก่ Denosumab, Raloxifene, Strontium ranelate, Teriparatide และ Tibolone จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคกระดูกพรุน ซึ่งยาเหล่านี้มีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย ดังนี้

Denosumab เป็น Human monoclonal antibody ยาออกฤทธิ์ด้วยการจับกับ receptor activator of nuclear-factor-kappa B ligand (RANKL) ทำให้ยับยั้งการจับกันระหว่าง RANKL และ receptor activator of nuclear-factor-kappa B (RANK) ซึ่งเป็น receptor บนเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) จึงทำให้มีการสลายของมวลกระดูกลดลง [23, 25] โดยได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักสูง และใช้ป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนด้วย [25] ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา คือ Denosumab ขนาด 60 mg/d ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 6 เดือนเป็นระยะเวลา 3 ปี

Raloxifene เป็นยาในกลุ่ม Selective estrogen receptor modulators (SERMs) [20] ยาจะออกฤทธิ์คล้ายกับการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจน (estrogen) ออกฤทธิ์เป็นได้ทั้งเอสโตรเจน (estrogenic effect) และต้านฤทธิ์เอสโตรเจน (antiestrogenic effect) แตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับเนื้อเยื่อต่างๆ [23, 25] โดยหากยาไปจับกับ estrogen receptor ที่บริเวณกระดูก (estrogen receptor agonist) จะทำให้มีฤทธิ์เอสโตรเจนเกิดขึ้น (estrogenic effect) จึงทำให้ยาสามารถป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนได้ [23, 26-28] และได้รับการรับรองให้ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนเป็นหลัก โดยเฉพาะที่กระดูกสันหลังเนื่องจากมีหลักฐานทางคลินิกที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหัก สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม (invasive breast cancer) ได้ [10, 24] ขนาดยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน คือ Raloxifene 60 mg วันละ 1 ครั้ง โดยสามารถรับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ [21]

Strontium ranelate เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ ซึ่งได้รับคำรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในแถบทวีปยุโรปบางประเทศ [20] มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยยาสามารถช่วยลดความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และกระดูกส่วนอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ได้ [1] โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยารักษาโรคกระดูกพรุนอื่น ๆ คือ ออกฤทธิ์ได้ทั้งการยับยั้งการสลายกระดูก และเพิ่มการสร้างกระดูกในเวลาเดียวกัน [23] ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ Strontium ranelate 2 g ผสมน้ำดื่ม วันละ 1 ครั้ง [29]

สำหรับยา Teriparatide เป็นยา recombinant human parathyroid hormone ที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูก (anabolic effect) [10, 24] จากการที่ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์ osteoblast และกระตุ้นให้เกิดกระบวนการสร้างและปรับแต่งกระดูกทำให้ความหนาแน่นของมวลกระดูกเพิ่มมากขึ้น [23] โดยได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีการสูญเสียมวลกระดูกอย่างรุนแรง ในเพศชายที่มีภาวะโรคกระดูกพรุนซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูง และในผู้ที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตได้ [24] ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ Teriparatide 20 µg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง และระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาไม่ควรเกิน 24 เดือน [30]

Tibolone เป็นอนุพันธ์ progestrogens จัดเป็นยา Selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR) ซึ่งจะออกฤทธิ์ในแต่ละเนื้อเยื่อแตกต่างกันไป โดยที่บริเวณกระดูก ยาจะออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน จึงทำให้ยาสามารถช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูก และป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนได้ [23, 31] โดยได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาอาการต่างๆที่เกิดจากการขาดเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดประจำเดือน และใช้ในการป้องกันโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่อาจเกิดกระดูกหักเมื่อมีข้อห้ามการใช้ หรือไม่สามารถใช้ยาอื่นในการป้องกันโรคกระดูกพรุน ขนาดยาที่ใช้ คือ Tibolone 2.5 mg วันละ 1 ครั้ง [32]

จากการทบทวนวรรณกรรม พบงานวิจัยที่มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มที่มีขั้วบิสฟอสโฟเนต ซึ่งเป็นงานวิจัยในรูปแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial, RCT) และในรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ทั้งที่มีและไม่มีภาวะห่อภิรมาน (meta-analysis) โดยให้ผลการศึกษาด้านการป้องกันกระดูกหัก และผลต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของกระดูก รวมถึงข้อมูลด้านความปลอดภัยที่หลากหลาย โดยเป็นงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต หรือ ยากลุ่มอื่น ๆ [33-36] ยาบางรายการมีข้อมูลงานวิจัยที่ทำการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิรมาน โดยเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกอย่างจำกัด เช่น ยา Strontium ranelate, Teriparatide และ

Tibolone อีกทั้งงานวิจัยส่วนใหญ่จะทำการรวบรวมข้อมูลทางด้านประสิทธิผลต่อการเกิดกระดูกหักที่บริเวณกระดูกสันหลังเป็นหลัก แต่ข้อมูลการศึกษาประสิทธิผลต่อการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่น ๆ เช่น สะโพกและข้อมือยังคงมีจำกัด [35, 37-39] รวมถึงงานวิจัยที่ผ่านมาไม่ได้มีการจำแนกผลการศึกษาประสิทธิผลของยาในการป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักและประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักซ้ำอย่างชัดเจน นอกจากนี้ผลการศึกษาของยาบางรายการ เช่น Denosumab [37, 40], Raloxifene [38, 41] พบว่ามีทั้งที่ยามีประสิทธิผลในการรักษาและไม่มีประสิทธิผลในการรักษาโรคกระดูกพรุน ซึ่งยังไม่พบงานวิจัยที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ [36, 42] ทำให้ยังขาดความชัดเจนแก่ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาในกลุ่มดังกล่าว

ดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มที่มีไซบิสฟอสโฟเนตในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน จะทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ซึ่งสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนต่อไปได้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนด้วยยากลุ่มที่มีไซบิสฟอสโฟเนตแต่ละชนิด ทั้งแบบให้เป็นยาเดี่ยว หรือแบบให้ร่วมกับ Calcium และ Vitamin D โดยเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก หรือ Calcium และ Vitamin D ในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก (Primary prevention) และป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (Secondary prevention)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ข้อมูลที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มที่มีไซบิสฟอสโฟเนตที่สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน

สมมติฐานการศึกษา

ประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาที่มีไซบิสฟอสโฟเนต ในการรักษาโรคกระดูกพรุนมีความแตกต่างจากการให้ยาหลอก หรือ Calcium และ Vitamin D เมื่อใช้ในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก และการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ

นิยามศัพท์เฉพาะ

หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน หมายถึง ผู้หญิงที่มีภาวะหมดประจำเดือนที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีสภาวะดังต่อไปนี้ คือ มีค่าความหนาแน่นมวลกระดูก (T-score) ที่ตำแหน่งกระดูกคอสะโพก (femoral neck) กระดูกสะโพก (total hip) หรือกระดูกสันหลัง (lumbar spine) ≤ -2.5 หรือ มีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำ (T-score < -1 แต่ > -2.5) ที่ตำแหน่งกระดูกคอสะโพก สะโพก หรือกระดูกสันหลัง

ยาในกลุ่มที่มีใช้บิสฟอสโฟเนต (non-bisphosphonate) หมายถึง ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน ได้แก่ ยา Denosumab, Raloxifene, Strontium ranelate, Teriparatide และ Tibolone

การป้องกันการเกิดกระดูกหัก (primary prevention) หมายถึง การป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ยังไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน

การป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) หมายถึง การป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีกระดูกหักแล้วเกิดกระดูกหักขึ้นอีก

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (Serious Adverse events) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัย เกิดขึ้นเมื่อได้รับขนาดใดแล้วก็ตามส่งผลให้เกิดเหตุการณ์ที่นำไปสู่การเสียชีวิต เป็นอันตรายคุกคามต่อชีวิต ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น หรือเกิดความพิการหรือทุพพลภาพ หรือเป็นเหตุการณ์ที่ต้องมีการให้การช่วยเหลือเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผลดังกล่าวข้างต้น [43, 44]

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common Adverse events) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ เมื่อได้รับขนาดใดก็ตาม ส่งผลให้เกิดผลที่ไม่ต้องการหรืออาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ซึ่งในการศึกษานี้รายงานผลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบได้บ่อยและมีความถี่ของรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตั้งแต่ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 10 [43, 44]

บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาและรวบรวมเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยแบ่งเป็นหัวข้อในการทบทวนวรรณกรรม ดังนี้

1. โรคกระดูกพรุน
 - 1.1 นิยามและความสำคัญของโรคกระดูกพรุน
 - 1.2 ระบาดวิทยา
 - 1.3 พยาธิสภาพและการวินิจฉัย
2. การรักษาโรคกระดูกพรุน
3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. โรคกระดูกพรุน

1.1 นิยามและความสำคัญของโรคกระดูกพรุน

นิยามของโรคกระดูกพรุน

ปี พ.ศ. 2543 National Institute of Health แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ให้คำนิยามของโรคกระดูกพรุน ความว่า

“โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่มีความแข็งแรงของกระดูก (Bone strength) ลดลง ส่งผลให้ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักเพิ่มมากขึ้นความแข็งแรงของกระดูกนี้หมายถึง ความหนาแน่นของกระดูก (Bone density) และคุณภาพของกระดูก (Bone quality)” [10, 11, 45]

(Osteoporosis is defined as a skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing to an increased risk of fracture. Bone strength reflects the integration of two main features: bone density and bone quality) [12, 45]

ความสำคัญของโรคกระดูกพรุน

จากนิยามของโรคกระดูกพรุน จะพบว่า กระดูกพรุนนั้นเป็นโรคที่มีความแข็งแรงของกระดูกลดลง จึงทำให้เกิดกระดูกหักได้ง่าย ดังนั้นผู้ที่เป็โรคกระดูกพรุนจะไม่มีอาการแสดงใดๆจนกระทั่งเกิดกระดูกหักขึ้น และเมื่อมาโรงพยาบาลเพื่อรับการรักษาจึงทราบว่าเป็นโรคกระดูกพรุน จึงอาจเรียกได้ว่า โรคกระดูกพรุนนี้เป็นภัยเงียบอย่างหนึ่งและจากการที่คนมีอายุยืนยาวมาก

ขึ้น รวมถึงการมีจำนวนประชากรสูงอายุทั่วโลกเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว จึงทำให้โรคกระดูกพรุนเป็นโรคเรื้อรังที่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญปัญหาหนึ่ง

การที่ผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุน สามารถเกิดกระดูกหักได้ง่าย ดังนั้นเมื่อเกิดการกระแทกหรือเกิดกษัยนตราชนิดไม่รุนแรง แม้ว่าแรงกระแทกนั้นจะเป็นแรงกระแทกที่คนปกติไม่ควรเกิดกระดูกหักก็ตามเช่น ล้มขณะยืน หรือ ยกของหนักก็สามารถทำให้เกิดกระดูกหักได้ ซึ่งการเกิดกระดูกหักโดยไม่มีแรงกระแทกที่รุนแรงเหล่านี้ มักเรียกรวมกันว่า กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน (Osteoporotic fractures) หรือกระดูกหักจากความเปราะบาง (Fragility fracture) อันเป็นผลมาจากความแข็งแรงของกระดูกที่ลดลงตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น [10] ผลกระทบของการเกิดกระดูกหัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณกระดูกสะโพก และกระดูกสันหลังส่งผลให้เกิดภาวะทุพพลภาพช่วยเหลือตนเองไม่ได้ เป็นภาระต่อครอบครัวและญาติในการดูแล ส่งผลให้คุณภาพชีวิตต่ำลง หรืออาจเกิดอาการแทรกซ้อน และนำไปสู่การเสียชีวิตได้ อีกทั้งยังส่งผลกระทบต่อสถานะเศรษฐกิจของประเทศด้วย เนื่องจากโรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่มีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลค่อนข้างสูง ดังนั้นเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่อาจเกิดขึ้นการป้องกันและรักษาการเกิดโรคกระดูกพรุนจึงเป็นสิ่งสำคัญ

ผลกระทบของโรคกระดูกพรุน

• ผลกระทบของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนผลส่งผลให้เกิดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักได้หลายตำแหน่งทั่วร่างกายโดยเฉพาะบริเวณกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกปลายแขน และอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ โดยในปีค.ศ. 2000 พบข้อมูลว่า มีผู้เกิดกระดูกหักบริเวณสะโพก 1.6 ล้านคน กระดูกหักบริเวณแขน (forearm) 1.7 ล้านคน และกระดูกหักบริเวณกระดูกสันหลัง 1.4 ล้านคน [13]

ทั้งนี้การเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพกถือเป็นตำแหน่งที่อันตรายที่สุดของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน เนื่องจาก เมื่อเกิดการหักของกระดูกบริเวณสะโพกแล้ว จะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเดินได้เอง ต้องนอนอยู่บนเตียงตลอดเวลาเป็นภาระของครอบครัวในการดูแล สูญเสียการดำเนินชีวิตตามปกติ ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตให้ลดต่ำลง และอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น โรคเรื้อรังทางระบบทางเดินหายใจ แผลกดทับ ทางเดินปัสสาวะอักเสบ เกิดการติดเชื้อ และนำไปสู่การเสียชีวิตได้ [14] ทั้งนี้พบว่ากระดูกสะโพกหักเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในเพศหญิงประมาณร้อยละ 50 ร้อยละ 28 จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก (clinical vertebral fracture) และร้อยละ 22 จากการเกิดกระดูกหักบริเวณอื่น [5] และมียุเสียชีวิตประมาณ 740,000 คนต่อปีที่เสียชีวิตจากกระดูกหักบริเวณสะโพก [15] จากการศึกษาของ สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์และคณะในปี ค.ศ. 1997 – 1998 พบว่า ผู้สูงอายุ 330 รายที่ประสบปัญหากระดูกสะโพกหักนั้น

มีอัตราการเสียชีวิตขณะรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลร้อยละ 2.1 และอัตราการรอดชีวิตหลังจากกระดูกหักจะค่อยๆลดลงจาก ร้อยละ 91 เหลือร้อยละ 88 และร้อยละ 83 ภายใน 3 เดือน 6 เดือน และ 12 เดือนตามลำดับหลังจากเกิดกระดูกสะโพกหัก [46]

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า หญิงสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 50 ปี ขึ้นไปและมีการหักของกระดูกสะโพกจะมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าหญิงในวัยเดียวกันที่ไม่มีภาวะกระดูกหัก [46] และความเสี่ยงของการหกล้มจะเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยผู้หญิงสูงอายุมิแนวนอนที่หกล้มได้บ่อยกว่าผู้ชายสูงอายุ [10] ทั้งนี้ในแต่ละปีพบว่าประมาณ 1 ใน 3 ของผู้สูงอายุจะเกิดการหกล้ม และร้อยละ 5 ของการหกล้มจะก่อให้เกิดกระดูกหัก โดยร้อยละ 1 จะเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพก และเกือบทั้งหมดของผู้ป่วยที่เกิดกระดูกหักจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และส่วนใหญ่มีอัตราการเสียชีวิตใน 6 เดือน ร้อยละ 30 ของผู้รอดชีวิตจะไม่สามารถใช้ชีวิตได้อย่างปกติเนื่องจากเกิดความพิการขึ้นถาวรและจำเป็นต้องได้รับการช่วยเหลือดูแลจากผู้อื่น ร้อยละ 40 – 50 ของผู้ป่วยไม่สามารถเดินได้ปกติ จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยเดิน ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลงอย่างมาก [10, 15]

ในการประเมินผลกระทบของโรคต่างๆที่มีผลต่อประชากรขององค์การอนามัยโลกและธนาคารโลกซึ่งทำการประเมินผลที่ทำให้เกิดการสูญเสียปีสุขภาวะหรือภาวะไร้ความสามารถ (disability) ในผู้ที่รอดชีวิต สำหรับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เกิดกระดูกที่สะโพกหักโดยการคำนวณจากข้อมูลการระบาดวิทยาของประชากรทั่วโลกในปี ค.ศ. 1990 พบว่า ในผู้หญิงการเกิดกระดูกสะโพกหักทำให้มีระยะเวลาสูญเสียปีสุขภาวะ (disability-adjusted life year; DALYs) เท่ากับ 591,000 DALYs [10] และจากการศึกษาของ O. Johnell.J ในปี ค.ศ. 2000 กระดูกสะโพกหักได้ก่อให้เกิดระยะเวลาสูญเสียปีสุขภาวะ 0.83 ล้าน DALYs ในเพศชาย และ 1.53 ล้าน DALYs ในเพศหญิง [13]

นอกจากการเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพกแล้ว การเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ก็เป็นบริเวณที่พบได้บ่อยเช่นเดียวกัน ส่วนมากมักเกิดจากการทำงาน หรือกิจกรรมประจำวัน ซึ่งผู้ป่วยมักไม่มีประวัติได้รับอุบัติเหตุใดๆ โดย 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักพบว่ามีความสัมพันธ์กับการก้มตัว การยกของ หรือ เกิดจากการกระแทกเพียงเล็กน้อยหรือปานกลาง ส่วนการหกล้มนั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กับกระดูกสันหลังหักเพียง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยเท่านั้น ซึ่งแตกต่างจากการเกิดกระดูกหักที่สะโพก ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เกิดกระดูกสันหลังหักจะมีอาการปวดแบบเฉียบพลันและปวดแบบเรื้อรัง บางรายอาจเกิดความพิการได้ นอกจากนี้ผู้ที่เกิดกระดูกหักบริเวณกระดูกสันหลังจะมีอัตราการตายเพิ่มขึ้น 1.2 – 9 เท่า และอัตราการตายจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีกระดูกสันหลังหักหลายตำแหน่ง และยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำ และกระดูกที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือไปจากกระดูกสันหลังหักอีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีเพียงร้อยละ 10

ของผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักเท่านั้นที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จึงอาจทำให้มีข้อมูลผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักน้อยกว่าความเป็นจริง [10, 15]

สำหรับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักนั้น พบว่าคุณภาพชีวิตที่แย่งส่วนใหญ่เกิดจากอาการปวดหลัง โดยเฉพาะเวลาทำกิจกรรมต่างๆ เช่น เดิน นอน ทำให้ก้ม เหย หรือยกของไม่ได้ และยังจำนวนครั้งของการเกิดกระดูกสันหลังหักเพิ่มมากขึ้น คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจะลดลงมากขึ้นตามไปด้วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังช่วงเอวหัก จะมีคุณภาพชีวิตที่ลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักช่วงอก [10]

สำหรับการหักของกระดูกบริเวณปลายแขน (distal forearm) นั้น ผลกระทบที่เกิดขึ้นไม่ได้ก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต และไม่มีควมจำเป็นต้องนอนโรงพยาบาล ดังเช่นกระดูกหักที่สะโพก หรือที่กระดูกสันหลัง แต่จะส่งผลกระทบต่อการทำกิจกรรมที่ต้องใช้ข้อมือ เช่น ทานอาหาร หรือเขียนหนังสือ [15] อันมีผลต่อการทำงาน การดำเนินชีวิตของผู้ป่วย และส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เกิดกระดูกหักที่ปลายแขนร้อยละ 29 - 44 มักมีอาการปวดบริเวณมือ และร้อยละ 36 - 40 มีอาการอ่อนแรงของมือ ในขณะที่บางรายอาจพบปัญหาจากการรักษา ซึ่งมักเกิดขึ้นภายหลังจากการหัก ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดมือ ข้อมือติด นิ้วขยับไม่ปกติ หรือบางรายอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใส่เฝือก ทำให้แขนบวมหรือข้อไหล่ติดได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติกระดูกปลายแขนหักเมื่อมีอายุสูงขึ้นจะมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆเพิ่มขึ้นด้วย [10]

• ผลกระทบของโรคกระดูกพรุนต่อเศรษฐศาสตร์

ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในแต่ละปี ดังเช่นในสหรัฐอเมริกามีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีเกิดกระดูกหักมากถึง 42.7 ล้านดอลลาร์ในปี ค.ศ. 2000 - 2011 และเพิ่มขึ้นเป็น 55.2 ล้านดอลลาร์ในปี ค.ศ. 2010-2011 [47] และคาดว่าจะมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น โดยอาจเพิ่มสูงขึ้นได้ถึง 50 พันล้านเหรียญสหรัฐในปี ค.ศ. 2040 [16, 48] ทางด้านสหภาพยุโรปในปีค.ศ. 2000 มีค่าใช้จ่ายทางตรง (direct costs) เกิดขึ้นประมาณ 32 พันล้านปอนด์และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นถึง 77 พันล้านปอนด์ในปี ค.ศ. 2050 [16]

เหตุที่ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน มีมูลค่าค่อนข้างสูงและมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและต้องได้รับการผ่าตัด นอกจากนี้ภายหลังจากเกิดกระดูกหักผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างต่อเนื่องมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนหลายอย่างตามมาจึงเป็นเหตุให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงขึ้น

โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่กระดูกสะโพกหักจะมีค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาสูงมากกว่ากระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆ [10, 49]

Haentjens และคณะ ได้ทำการศึกษาค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยที่มีกระดูกสะโพกหักในประเทศเบลเยียม ระหว่างปี ค.ศ. 1995-1996 พบว่าโรงพยาบาลมีค่าใช้จ่ายเฉลี่ยทั้งหมดในการดูแลรักษาผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักรวม 9,534 ดอลลาร์ และมีค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกิดขึ้นภายหลังจากจำหน่ายทั้งสิ้น 13,470 ดอลลาร์สำหรับผู้ป่วยที่มีกระดูกสะโพกหัก ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีค่าใช้จ่ายเพียง 6,170 ดอลลาร์ ทั้งนี้ค่าใช้จ่ายส่วนใหญ่เป็นค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาต่อที่บ้าน (nursing-home stays) และที่ศูนย์พักฟื้น (rehabilitation-center stays) รวมร้อยละ 62[46]

จากรายงานขององค์กรโรคกระดูกพรุนนานาชาติ (International Osteoporosis Foundation, IOF) ในปี ค.ศ. 2002 ได้มีการประมาณค่าใช้จ่ายทางตรงในการรักษาผู้ป่วยกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา และสหภาพยุโรปเป็นมูลค่า 48 พันล้านเหรียญสหรัฐ สำหรับประเทศในแถบตะวันออก เช่น ประเทศฮ่องกง ปี ค.ศ. 1996 มีค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยกระดูกสะโพกหัก 17 ล้านเหรียญสหรัฐต่อปี ประเทศสิงคโปร์มีค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยกระดูกสะโพกหัก 4,707 เหรียญสหรัฐต่อผู้ป่วย 1 ราย [10]

ในประเทศไทย Suriyawongpaisal และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2537 พบว่าระยะเวลาอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักเฉลี่ยเท่ากับ 22.69 วัน ซึ่งคิดเป็นค่าใช้จ่ายเฉลี่ยมูลค่า 11,896.33 บาท (475.85 ดอลลาร์) ซึ่งคิดเป็นมูลค่า 1 ใน 4 ของรายได้เฉลี่ยของประชากรทั้งประเทศ (36,563 บาท)

สุรศักดิ์ ไชยสงค์และคณะ ทำการศึกษาด้านต้นทุนในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่โรงพยาบาลมหาสารคามและโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น พบว่ามีต้นทุนในการเข้ารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกเฉลี่ยเท่ากับ $782.7 \pm 1,616.6$ บาท/ครั้ง โดยมีค่ามัธยฐานของต้นทุนเท่ากับ 416.7 (20 – 15,316.7) บาท/ครั้ง และมีต้นทุนรักษาในแผนกผู้ป่วยในซึ่งเข้ามารักษาด้วยอาการกระดูกหักเท่ากับ $2,902.7 \pm 4,625.6$ บาท/ครั้ง โดยมีค่ามัธยฐานของต้นทุนเท่ากับ 859.9 (280 – 18,166.6) บาท/ครั้ง [50]

ซึ่งผลการศึกษานี้ได้สะท้อนให้เห็นถึงค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่สูง ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อสถานะเศรษฐกิจโดยรวมของประเทศและทั่วโลกได้ [46]

1.2 ระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุน

• ระบาดวิทยาทั่วโลก

ปัจจุบันคาดว่ามิใช่เป็นโรคกระดูกพรุนกว่า 200 ล้านคนทั่วโลก [16, 49] ซึ่งโรคกระดูกพรุนจะพบได้มากขึ้นในกลุ่มประเทศพัฒนาแล้วที่ประชากรมีอายุขัยเฉลี่ยยาวนานขึ้น โดยเฉพาะทางฝั่งอเมริกาเหนือ และประเทศต่างๆในแถบทวีปยุโรป [48]

จากการสำรวจของ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ในปีค.ศ. 1988 – 1994 ที่ได้มีการศึกษา National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) ซึ่งเป็นการสำรวจความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนของประชากรสูงอายุในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า ร้อยละ 56 ของเพศหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลง และร้อยละ 16 ของคนกลุ่มนี้เป็นโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ซึ่งเป็นภาวะของการสูญเสียมวลกระดูกในระดับรุนแรง ในขณะที่เพศชายพบเพียงร้อยละ 18 ที่มีความหนาแน่นมวลกระดูกลดลง และร้อยละ 16 ของคนกลุ่มนี้จัดอยู่ในภาวะกระดูกบาง (osteopenia) ซึ่งเป็นภาวะของการสูญเสียมวลกระดูกในระดับปานกลาง ทั้งนี้จากการสำรวจพบว่า การลดลงของมวลกระดูกจะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีอายุเพิ่มขึ้น โดยเพศหญิงที่มีอายุ 50 – 59 ปี พบความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนร้อยละ 4 ในขณะที่เพศหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไปมีความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนมากกว่าถึง 10 เท่า โดยสำรวจพบได้ถึงร้อยละ 44 [51, 52] และในเพศหญิงพบความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนได้มากกว่าในเพศชาย โดยในเพศหญิงเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ร้อยละ 7 ถึงร้อยละ 35 และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น ในขณะที่เพศชายพบได้เพียงร้อยละ 3 ถึงร้อยละ 10 และความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในเพศชายไม่ได้เพิ่มขึ้นตามอายุ แต่จะมีแนวโน้มพบได้มากขึ้นในช่วงอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป และเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลตามอายุ (age-adjusted) ระหว่างเพศชายและเพศหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป พบว่าในเพศหญิงพบความชุกของโรคกระดูกพรุนได้ร้อยละ 16 และในเพศชายพบร้อยละ 4 โดยพบได้ในตำแหน่งของกระดูก Lumbar spine ร้อยละ 4 กระดูก Femur neck ร้อยละ 3 และร้อยละ 2 พบได้ทั้งสองตำแหน่ง [7] ทั้งนี้ ในปี ค.ศ. 2005-2006 NHANES ได้มีการสำรวจความชุกในกลุ่มประชากรที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปในประเทศสหรัฐอเมริกา และเปรียบเทียบข้อมูลกับการสำรวจ NHANES III ซึ่งพบข้อมูลว่า ในปีค.ศ. 2005-2006 ร้อยละ 49 หรือมากกว่า 34.5 ล้านรายในเพศหญิงมีภาวะกระดูกบาง และ 5.3 ล้านราย (ร้อยละ 10) มีภาวะกระดูกพรุน ส่วนในเพศชายพบภาวะกระดูกบางร้อยละ 30 และพบภาวะกระดูกพรุนร้อยละ 2 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลการสำรวจ NHANES III ในปีค.ศ. 1988 – 1994 แล้วพบว่าความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนลดลง ซึ่งความชุกที่ลดลงนี้ส่วนหนึ่งคาดว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของกลุ่มประชากรที่สำรวจ ที่มีค่าดัชนีมวลกาย (BMI) เพิ่มขึ้น และการมียาใหม่ๆ เข้ามาใช้ในการรักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้นในช่วงปีหลัง ซึ่งในปี ค.ศ. 2005-2006 มีข้อมูลว่ามีผู้ที่ใช้หรือเคยได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุนประมาณร้อยละ 16 ในขณะที่ปี

ค.ศ. 1988-1994 มีข้อมูลการใช้ยาเพียงร้อยละ 10 แต่อย่างไรก็ตาม ถึงแม้แนวโน้มของความชุกการเกิดโรคกระดูกพรุนจะลดลง แต่จากข้อมูลการสำรวจพบว่า จำนวนผู้สูงอายุในปี ค.ศ. 2005-2006 เพิ่มขึ้นมากเมื่อเปรียบเทียบกับปี ค.ศ. 1988-1994 โดยเพิ่มขึ้นจาก 33.6 ล้านรายในปี ค.ศ. 1988-1994 เป็น 39.8 ล้านรายในปี ค.ศ. 2005-2006 ซึ่งผู้สูงอายุในกลุ่มนี้พบว่ามีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกค่อนข้างต่ำ [8] และอาจมีแนวโน้มในการเกิดโรคกระดูกพรุนซึ่งจะส่งผลกระทบต่ออาการเกิดกระดูกหักต่อไปได้ในอนาคต

จากรายงานของ WHO พบข้อมูลว่า โรคกระดูกพรุนเป็นสาเหตุของการเกิดกระดูกหักทั่วโลกมากกว่า 9 ล้านคนต่อปี [12, 53] โดยโรคกระดูกพรุนพบว่าเป็นสาเหตุของการเกิดกระดูกหักในประชากรของประเทศสหรัฐอเมริกาประมาณ 1.5 ล้านคน [16] เช่นเดียวในแถบประเทศละตินอเมริกา (Latin America) จากข้อมูลของ International osteoporosis foundation (IOF) พบว่าสัดส่วนของประชากรสูงอายุ และจำนวนผู้มีโรคกระดูกพรุนเพิ่มมากขึ้นก็ส่งผลให้มีรายงานจำนวนประชากรที่เกิดกระดูกหักเพิ่มมากขึ้นด้วยเช่นกัน ดังเช่นในข้อมูลการศึกษา The Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) ซึ่งทำการศึกษาใน 5 ประเทศ ได้แก่ ประเทศอาร์เจนตินา (Argentina) ประเทศบราซิล (Brazil) ประเทศโคลัมเบีย (Columbia) ประเทศเม็กซิโก (Mexico) และประเทศเปอเตอร์เตอริโก (Puerto Rico) พบความชุกของการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ร้อยละ 14 และเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 38 ในเพศหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป [54]

ในแถบทวีปยุโรป ในปีค.ศ. 2010 พบประชากรที่เป็นโรคกระดูกพรุนประมาณ 27.6 ล้านราย ร้อยละ 22 พบในเพศหญิง และร้อยละ 5.5 ในเพศชาย ทั้งนี้คาดว่ามีการเกิดกระดูกหักประมาณ 3.5 ล้านราย โดยพบอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกสะโพกหัก (hip fracture) มากที่สุดประมาณ 620,000 ราย พบกระดูกสันหลังหัก(vertebral fracture)จำนวน 520,000 ราย และกระดูกแขน (forearm fracture) จำนวน 520,000 ราย ทั้งนี้ 2 ใน 3 ของอุบัติการณ์กระดูกหักที่เกิดขึ้น พบว่าเกิดในเพศหญิง [5]

• ระบาดวิทยาในภูมิภาคเอเชียและในประเทศไทย

จากข้อมูลของ IOF พบว่าในทวีปเอเชียมีสัดส่วนของผู้สูงอายุในกลุ่มประชากรเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ดังจะเห็นได้จากในปี ค.ศ. 1995 ในทวีปเอเชียมีผู้สูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปร้อยละ 5.3 ของประชากรทั่วโลกและคาดว่าจะเพิ่มสูงถึงร้อยละ 9.3 ในปีค.ศ. 2025 จากอายุที่เพิ่มมากขึ้นซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคกระดูกพรุนและการเกิดกระดูกหัก จึงทำให้โรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของทวีปเอเชียด้วยเช่นกัน ดังจะเห็นได้จากในช่วง 30 ปีที่ผ่านมาในประเทศแถบทวีปเอเชียมีอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกสะโพกหักเพิ่มขึ้นจากเดิม 2 ถึง 3 เท่า[55]

ในประเทศจีนในปี ค.ศ. 2009 พบประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปเป็นโรคกระดูกพรุนจำนวน 69.4 ล้านราย ซึ่งในแต่ละปีมีผู้เกิดกระดูกสะโพกหักประมาณ 687,000 ราย คาดว่าในอนาคตจะมีผู้เกิดภาวะกระดูกพรุน และภาวะกระดูกบางเพิ่มขึ้นเป็น 286.6 ล้านรายในปี ค.ศ. 2020 และ 533.3 ล้านรายในปี ค.ศ. 2050 ในฮ่องกงพบอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักในกลุ่มประชากรเพศหญิงเพิ่มขึ้นจาก 70 รายต่อ ประชากร 100,000 รายในปี ค.ศ. 1966 เป็น 379 รายต่อ ประชากร 100,000 รายในปี ค.ศ. 2006 ในประเทศญี่ปุ่น ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1986 – 1998 พบอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักเพิ่มสูงขึ้นในประชากรเพศชาย 1.6 เท่า และ ในประชากรเพศหญิง 1.5 เท่า และในประเทศอินเดียคาดว่าในปี ค.ศ. 2013 จะมีประชากรที่มีโรคกระดูกพรุนสูงถึง 36 ล้านราย [55]

จากข้อมูลในปี ค.ศ. 2009 ประเทศไทยมีจำนวนประชากรทั้งหมด 66 ล้านคน โดยร้อยละ 11.5 หรือประมาณ 8 ล้านคนจะเป็นประชากรสูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และในอนาคตคาดว่า จำนวนประชากรในประเทศไทยจะเพิ่มสูงถึง 71 ล้านคนในปี ค.ศ. 2020 และ 73 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2050 ซึ่งคาดว่าจะเป็ประชากรสูงอายุประมาณ ร้อยละ 16.4 หรือ 12 ล้านราย และร้อยละ 26.4 หรือ 19 ล้านรายตามลำดับ [56]

จากการศึกษาของ Khyunying Kobchitt Limpaphayom และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาความชุกของการเกิดภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุนในหญิงไทย จำนวน 1,935 รายที่มีอายุตั้งแต่ 40 – 80 ปี ผลการศึกษาพบว่า ในหญิงไทยที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปพบความชุกของโรคกระดูกพรุนมากกว่าร้อยละ 50 และเมื่ออายุเพิ่มสูงขึ้นก็จะพบความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้นตามไปด้วย โดยการเกิดกระดูกพรุนที่ตำแหน่ง Lumbar spine พบได้ร้อยละ 19.8 และที่ตำแหน่ง femoral neck พบร้อยละ 13.6 ทั้งนี้ในการศึกษานี้ยังพบว่าความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงไทยพบได้มากขึ้นหลังหมดประจำเดือน [57] และจากการศึกษาของ Phadungkiat และคณะ (อ้างถึงใน SattayaRojanasthein และ Sirichai Luevitoonvechkij) ในการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกสะโพกหักในจังหวัดเชียงใหม่ ระหว่างปี ค.ศ. 1997-1998 เท่ากับ 151.2 ต่อแสนจากข้อมูลโรงพยาบาล และ 185.2 ต่อแสนจากการสำรวจชุมชน [46]

1.3 พยาธิสภาพและการวินิจฉัย

•ประเภทของโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนสามารถจำแนกได้ตามสาเหตุการเกิด ได้เป็น 2 ประเภท [10] คือ

1. โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (primary osteoporosis) หมายถึงโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามธรรมชาติ หรือโรคกระดูกพรุนที่ไม่ทราบสาเหตุ แบ่งย่อยได้เป็น

1.1 โรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal osteoporosis) เป็นการสูญเสียมวลกระดูกจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดตามธรรมชาติ

1.2 โรคกระดูกพรุนในวัยสูงอายุ (age-related หรือ senile osteoporosis) สามารถพบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง

1.3 โรคกระดูกพรุนชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic osteoporosis) สามารถพบได้ตั้งแต่ในเด็ก และในผู้ใหญ่

2. โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis) หมายถึงโรคกระดูกพรุนที่มีสาเหตุต่างๆ ได้แก่ โรคทางระบบต่อมไร้ท่อ สาเหตุทางพันธุกรรม บังคับหรือพฤติกรรมเสี่ยง และยาต่างๆ เช่น การใช้ยาสเตียรอยด์ (steroid) เป็นต้น พบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง

• **กระบวนการสร้างกระดูก (Bone formation) [10]**

การสร้างกระดูกเกิดขึ้นจาก 2 กระบวนการ คือ intramembranous ossification และกระบวนการ endochondral ossification โดยการสร้างกระดูกในกระบวนการของ intramembranous ossification นี้มักพบได้บริเวณกระดูกกะโหลกศีรษะ กระดูกใบหน้าบางส่วน และกระดูกไหปลาร้า จากการที่เซลล์กระดูกมีการพัฒนาเป็นเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) ซึ่งเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการสร้างกระดูกโดยตรงด้วยการสร้าง extracellular matrix ทั้งในส่วนของโปรตีนคอลลาเจน และโปรตีนที่ไม่ใช่คอลลาเจนชนิดต่างๆ โดยโปรตีนเหล่านี้จะถูกขับออกจากเซลล์และสะสมใน extracellular matrix ในระยะสุดท้ายที่มีการสะสมผลึกแคลเซียมฟอสเฟตระหว่างเส้นใยคอลลาเจน ซึ่งจะเป็นจุดที่มีความสำคัญกับกระบวนการปรับแต่งกระดูก

ส่วนกระบวนการ endochondral ossification นี้จะเป็นการสร้างกระดูกด้วยการสร้างกระดูกอ่อนขึ้นมาก่อน จากนั้นเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) จะทำหน้าที่ในการสลายกระดูกอ่อน (bone resorption) และเซลล์ osteoblast จะสร้างกระดูกทดแทนเนื้อกระดูกอ่อนที่ถูกสลายไป โดยกระบวนการนี้จะพบที่กระดูกขางค์ กระดูกสันหลัง และกระดูกซี่โครง

การสร้างกระดูกโดย 2 กระบวนการนี้เป็นกระบวนการที่ทำให้เกิดกระดูกใหม่และมีการเจริญเติบโตของกระดูก ซึ่งเป็นกระบวนการของการสร้างและจัดรูปแบบกระดูก (bone modeling) ซึ่งเมื่อเกิดการสร้างและจัดรูปแบบของกระดูกแล้ว กระดูกยังมีการสร้างเนื้อเยื่อกระดูกใหม่ตลอดเวลาเพื่อทดแทนเนื้อกระดูกที่เสื่อมสภาพหรือมีการปรับแต่งกระดูกให้เข้ากับการใช้งาน

ด้วยการสลายเนื้อกระดูกที่เสื่อมสภาพหรือไม่ต้องการออก แล้วทดแทนด้วยการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ในกระบวนการที่เรียกว่า “กระบวนการปรับแต่งกระดูก” (bone remodeling)

- **กระบวนการสลายกระดูก (Bone resorption)**

กระบวนการสลายกระดูกเกิดขึ้นจากการทำงานของเซลล์ osteoclast เมื่อได้รับการกระตุ้นที่เหมาะสม เช่น จากฮอร์โมน และ cytokines ต่างๆ โดยเซลล์ osteoclast ที่ได้รับการกระตุ้นจะยึดเกาะกับผิวกระดูก ซึ่งการยึดติดนี้จะก่อให้เกิดการจำกัดพื้นที่ที่จะมีการสลายของเนื้อกระดูก ซึ่งในการสลายนี้เซลล์ osteoclast จะผลิตกรดและหลั่งเข้าสู่บริเวณที่ต้องการสลายเพื่อละลายแร่ธาตุแคลเซียมและฟอสฟอรัส จากนั้นจะย่อยโปรตีนคอลลาเจนซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ extracellular matrix และโปรตีนที่ถูกสลายจะถูกเก็บเข้าสู่เซลล์ osteoclast และถูกขับออก[10]

- **กระบวนการปรับแต่งกระดูก (Bone remodeling) [10]**

กระบวนการนี้เกิดขึ้นหลังจากมีการสร้างและจัดรูปแบบของกระดูกแล้ว และไม่ทำให้เกิดการเจริญเติบโตของกระดูก แต่เป็นการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ทดแทนเนื้อกระดูกที่เสื่อมสภาพหรือมีการปรับแต่งกระดูกให้เข้ากับการใช้งาน ด้วยการสลายเนื้อกระดูกที่เสื่อมสภาพหรือไม่ต้องการออก

กระบวนการปรับแต่งกระดูกเป็นกระบวนการที่มีความสำคัญ โดยกระบวนการนี้จะทำให้กระดูกเกิดการเปลี่ยนแปลงเพื่อให้มีความสอดคล้องต่อลักษณะการใช้งานและสิ่งแวดล้อมด้วยการปรับแต่งกระดูกตามลักษณะแรงที่กระทำต่อกระดูก นอกจากนี้จากการที่กระดูกจะมีการเสื่อมสภาพเมื่อมีการใช้งานและทำให้เกิดการสะสมของร่องรอยความเสียหายที่เนื้อกระดูก ซึ่งจะส่งผลให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง กระบวนการปรับแต่งกระดูกนี้จะซ่อมแซมเนื้อกระดูกที่เสื่อมสภาพเหล่านี้ด้วยการสลายเนื้อกระดูกที่เสื่อมสภาพออกไปและทดแทนด้วยเนื้อกระดูกใหม่ทำให้คงความแข็งแรงของกระดูกไว้ อีกทั้งกระบวนการปรับแต่งกระดูกยังมีผลต่อการควบคุมสมดุลแร่ธาตุต่างภายในร่างกาย โดยเฉพาะแคลเซียมและฟอสฟอรัสที่ถูกสะสมภายในกระดูกซึ่งจะมีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับแร่ธาตุในเลือดด้วยเช่นกัน

หากกระบวนการปรับแต่งกระดูกทำงานไม่สมดุลระหว่างการสลายเนื้อกระดูกและการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ทดแทนแล้วอาจทำให้เกิดโรคขึ้นได้ เช่น โรคกระดูกพรุน เป็นต้น ซึ่งกระบวนการนี้จะถูกควบคุมโดย ฮอร์โมน ระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทอัตโนมัติ รวมถึง growth factors และ cytokines ชนิดต่างๆ

growth factors และ cytokines ที่ควบคุมกระบวนการปรับแต่งกระดูกมีหลายชนิด เช่น transforming growth factor- β (TGF- β), bone morphogenetic proteins (BMP), basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet-derived growth factor (PDGF), interleukin และ prostaglandin เป็น

ต้น ซึ่งสารเหล่านี้สามารถควบคุมกระบวนการปรับแต่งกระดูกผ่านทางกลไก RANK-RANKL-OPG ที่เป็นกลไกในการควบคุมการพัฒนาและการทำงานของเซลล์ osteoclast นอกจากนี้พบว่าฮอร์โมนหลายชนิดที่มีบทบาทต่อการพัฒนาการทำงานของเซลล์ osteoblast หรือ osteoclast เช่น parathyroid hormone, thyroid hormone, growth hormone, วิตามินดี, ฮอร์โมนเพศ ทั้งฮอร์โมนเพศชาย (androgen) และฮอร์โมนเพศหญิง (estrogen) เป็นต้น โดย androgen และ growth hormone สามารถกระตุ้นการสร้าง osteoblast ได้ ส่วน estrogen, parathyroid hormone และ glucocorticoid hormone ส่งผลต่อทั้งเซลล์ osteoblast และ osteoclast โดย estrogen มีผลกระตุ้นการพัฒนาเซลล์ osteoblast และยับยั้งการพัฒนาของเซลล์ osteoclast จึงเป็นผลให้มีเนื้อกระดูกเพิ่มขึ้นได้

• **พยาธิสภาพของการเกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน**

โรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน เป็นโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (primary osteoporosis) เกิดจากการสูญเสียมวลกระดูกจากการขาดฮอร์โมน estrogen ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามธรรมชาติทั้งนี้การสลายของมวลกระดูกในเพศหญิงจะเริ่มต้นขึ้นระหว่าง 1 ปีแรกภายหลังจากหมดประจำเดือน [12] และจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรงในช่วง 10 ปีแรกหลังหมดประจำเดือน ที่เรียกว่า postmenopausal bone loss โดยจะมีอัตราการลดลงของมวลกระดูกร้อยละ 3 - 5 ต่อปี และเมื่อผ่านช่วงนี้ไปมวลกระดูกจะสูญเสียในอัตราที่ช้าลง แต่อย่างไรก็ตามผู้หญิงบางคนอาจจะมีการสูญเสียมวลกระดูกในอัตราที่สูงอยู่ตลอดช่วงอายุได้ โดยผลจากการลดลงของฮอร์โมน estrogen ในหญิงวัยหมดประจำเดือน ส่งผลให้เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) มีการทำงานเพิ่มมากขึ้นจึงทำให้มีการสลายของกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูก การสลายของกระดูกจะเกิดขึ้นกับกระดูกบริเวณโปร่ง (cancellous or trabecular bone) มากกว่ากระดูกทึบ (cortical bone) ดังนั้นกระดูกหักที่เกิดจากโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนจึงมักเกิดขึ้นก่อนในตำแหน่งที่มีกระดูกโปร่งมาก เช่น บริเวณกระดูกสันหลัง [1, 11, 12] และเมื่ออายุประมาณ 80 ปีจะเกิดการสูญเสียมวลกระดูกทั้งกระดูกโปร่งและกระดูกทึบประมาณร้อยละ 40 ของค่าความหนาแน่นมวลกระดูกสูงสุดในวัยก่อนหมดประจำเดือน [12] อย่างไรก็ตามในสตรีที่หมดประจำเดือนก่อนอายุ 40 ปี จะมีความเสี่ยงของมวลกระดูกที่ลดลงมากกว่าสตรีวัยเดียวกันที่ยังไม่หมดประจำเดือน แต่เมื่อถึงอายุประมาณ 70 ปี ความเสี่ยงของการลดลงของมวลกระดูกและความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักก็จะไม่แตกต่างกับสตรีที่หมดประจำเดือนตามปกติทั่วไป [58]

ซึ่งกลไกการสูญเสียมวลกระดูกจากการขาด estrogen ในหญิงวัยหมดประจำเดือนสามารถแบ่งได้ 3 ระดับ คือ

- กลไกระดับอวัยวะ : โดยปกติ estrogen จะเพิ่มระดับ 1,25 dihydroxyvitamin D ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ ดังนั้นเมื่อขาด estrogen จึงมีผลทำ

ให้การดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ลดลง และการขาด estrogen ยังส่งผลให้เกิดการเร่งกระบวนการปรับแต่งกระดูก ทำให้มีการสูญเสียกระดูกในอัตราที่เร็วขึ้น

- กลไกระดับเซลล์ : การขาด estrogen ส่งผลให้อายุขัยของ osteoclast ยาวนานขึ้น และทำให้อายุขัยของ osteoblast ลดลง จึงมีส่วนทำให้มีแนวโน้มในการเกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนมากขึ้น

- กลไกระดับชีวโมเลกุล : ในสภาวะที่ร่างกายมี estrogen ในระดับปกติจะมีสารชื่อ osteoprotegerin (OPG) ทำหน้าที่จับ RANKL ทำให้ RANKL ไม่สามารถจับกับ RANK receptor บน osteoclast progenitor ได้ แต่เมื่อร่างกายมีระดับ estrogen ลดลงทำให้มีระดับ OPG ลดลงด้วยเช่นกัน จึงทำให้มี RANKL จับกับ receptor บน osteoclast เพิ่มมากขึ้นและกระตุ้นให้เกิด osteoclast ที่เจริญเต็มวัยและทำหน้าที่ในการสลายกระดูกได้เร็วขึ้น ดังนั้นในหญิงวัยหมดประจำเดือนจึงมีการสูญเสียมวลกระดูกเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว

• การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน

ในการตรวจวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ผู้ป่วยทุกรายจะต้องได้รับการตรวจประเมินอย่างเป็นระบบ ได้แก่ การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ [10] ซึ่งการตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูก (Bone mineral density; BMD) เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้รับการยอมรับเพื่อใช้ยืนยันการวินิจฉัย ใช้ในการตรวจประเมินความเสี่ยง และใช้ในการติดตามผลการรักษา [10, 20, 59, 60] ทั้งนี้การตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูก ถือเป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการตรวจวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ซึ่ง American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) ได้แนะนำไว้ใน AAACE/ACE guideline 2016 ให้มีการตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูกในเพศหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปและในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุน้อย (younger postmenopausal women) ที่มีความเสี่ยงในการสูญเสียมวลกระดูกและมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก แต่ไม่แนะนำให้ทำในเด็ก (children) วัยรุ่น (adolescents) หรือในเพศชายอายุน้อยที่มีสุขภาพดี (healthy young men) หรือสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน (premenopausal women) ยกเว้นในกลุ่มคนเหล่านี้มีประวัติการเกิดกระดูกหัก หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกพรุน เช่น การใช้ยากลุ่ม glucocorticoid เป็นระยะเวลานาน [59, 60]

เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูกมีหลายประเภท ซึ่งในปัจจุบันที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวางและองค์การอนามัยโลก (WHO) รวมถึง International Osteoporosis Foundation (IOF) ได้แนะนำให้ใช้ คือ การตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูกด้วยเทคนิค dual X-ray absorptiometry (DXA, DEXA) [10, 21, 24, 53] ที่ตำแหน่งสะโพก (total

hip) กระดูกคอสะโพก (femoral neck) และ/หรือที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (lumbar spine) ตำแหน่ง L1-L4 [60]

องค์การอนามัยโลกได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนจำแนกด้วยการใช้ค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก ซึ่งจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนเมื่อมีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกน้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (T-score \leq -2.5) [10, 60, 61] ซึ่งค่า T-score นี้เป็นค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความหนาแน่นของมวลกระดูกเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกในหญิงวัยสาวที่มีสุขภาพดี (healthy young white women) ซึ่งถือว่าเป็นช่วงที่มีมวลกระดูกสูงสุด [10, 60] โดยจำแนกได้ ดังนี้ [1, 10, 58, 60, 61]

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก

Diagnostic category	BMD definition	T-score
ปกติ (Normal)	ความหนาแน่นของมวลกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ มีค่ามากกว่า -1 ของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกในผู้หญิงวัยสาว	T-score \geq -1
กระดูกบาง (osteopenia)	ความหนาแน่นของมวลกระดูกมีค่าระหว่าง -1 ถึง -2.5 ของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกในผู้หญิงวัยสาว	-2.5 < T-score < -1
Diagnostic category	BMD definition	T-score
กระดูกพรุน (osteoporosis)	ความหนาแน่นของมวลกระดูกมีค่าต่ำกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกในผู้หญิงวัยสาว	T-score \leq -2.5
กระดูกพรุนระดับรุนแรง (severe/established osteoporosis)	ความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำกว่าหรือเท่ากับ -2.5 เท่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกสูงสุดในผู้หญิงวัยสาว ร่วมกับมีกระดูกหักจากความเปราะบาง (fragility fracture)	T-score \leq -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักจากความเปราะบาง

• **ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุน และกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน**

ในหญิงวัยหมดประจำเดือนมีปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกพรุน และกระดูกหัก [1] ดังนี้

- **ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้**

1. สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป)
2. เพศหญิง
3. ผู้หญิงผิวขาว และผู้หญิงเอเชีย
4. หมดประจำเดือนก่อนอายุ 45 ปี (early menopause) ซึ่ง
หมายรวมถึงผู้ที่ถูกตัดรังไข่ทั้งสองข้างก่อนหมดประจำเดือน
5. มีโครงสร้างร่างกายเล็ก (small body build)
6. บิดา มารดา พี่สาวหรือน้องสาวเป็นโรคกระดูกพรุนหรือ
กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน
7. เคยกระดูกหักจากภาวะกระดูกเปราะบาง (fragility
fracture)

- **ปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้**

1. บริโภคแคลเซียมไม่เพียงพอ (inadequate calcium intake)
2. ไม่ค่อยได้ใช้ร่างกาย (sedentary lifestyle)
3. สูบบุหรี่เป็นประจำ
4. ดื่มสุราเกินขนาดเป็นประจำ
5. ดื่มกาแฟเกินขนาดเป็นประจำ
6. ดัชนีมวลกายต่ำกว่า 19 kg/m^2
7. มีภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen deficiency)
ก่อนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน เช่น การได้รับยา gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogue
หรือจากการออกกำลังกายอย่างหนักเป็นระยะเวลานาน
8. มีความเสี่ยงต่อการหกล้ม

• **การประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน**

องค์การอนามัยโลก และ International Osteoporosis Foundation (IOF) ได้มีการพัฒนาเครื่องมือการคำนวณความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงกับเชื้อชาติ คือ Fracture risk assessment tool (FRAX[®]) เพื่อช่วยในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักให้ได้ผลดียิ่งขึ้น โดยเฉพาะการเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพกและกระดูกหัก

จากโรคกระดูกพรุนบริเวณสำคัญอื่นๆ ได้แก่ spine, hip, forearm หรือ humerus ในอีก 10 ปีข้างหน้าในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย (body mass index (kg/m²) ประวัติการเกิดกระดูกหัก ประวัติการเกิดกระดูกหักในบิดาหรือมารดา การสูบบุหรี่ ประวัติการใช้ยา glucocorticoid ติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อยสามเดือน ประวัติการเป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) ประวัติการเป็นโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ การดื่มแอลกอฮอล์ตั้งแต่ 3 หน่วยต่อวัน และความหนาแน่นมวลกระดูก [62, 63] ซึ่งในปัจจุบัน National Osteoporosis Foundation (NOF) ได้แนะนำให้มีการใช้ FRAX model ช่วยในการวางแผนการรักษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำเพื่อให้เกิดการวางแผนในการป้องกันและรักษาทั้งโรคกระดูกพรุนและการเกิดกระดูกหักได้อย่างเหมาะสมต่อไป ทั้งนี้ NOF ได้กำหนดให้เริ่มใช้ยารักษาได้เมื่อมีค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณสะโพก $\geq 3\%$ หรือที่บริเวณกระดูกอื่นๆ $\geq 20\%$ [1, 62]

2. การรักษาโรคกระดูกพรุน

วัตถุประสงค์หลักของการรักษาโรคกระดูกพรุนตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน คือ เพื่อลดโอกาสหรือความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งต่างๆของร่างกาย เพื่อลดหรือหยุดยั้งการสลายกระดูกที่มากเกินไปและ/หรือเสริมสร้างมวลกระดูกให้มากขึ้น และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น [1] ซึ่งในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาจะพิจารณาผลลัพธ์ทางคลินิกคือ อุบัติการณ์ของกระดูกหักที่ลดลงและความหนาแน่นของมวลกระดูกที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจึงมีความสำคัญอย่างมากในการลดการเกิดโรคแทรกซ้อนและลดความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่เป็นผลจากการเกิดโรคกระดูกพรุน ซึ่งการป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนนั้น แบ่งเป็น การป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention) หมายถึง การป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ยังไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน และการป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prevention) หมายถึง การป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีกระดูกหักแล้วเกิดกระดูกหักขึ้นอีก [18]

แนวทางในการรักษาผู้ป่วย แบ่งออกเป็นการรักษาโดยไม่ใช้ยา และการรักษาด้วยยาซึ่งจากคำแนะนำในการรักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุนของ National Osteoporosis Foundation (NOF) ได้แนะนำให้การรักษาด้วยยาในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูง คือ เป็นผู้ที่มีการเกิดกระดูกหักที่บริเวณกระดูกสะโพก หรือกระดูกสันหลังแบบมีอาการแสดงหรือไม่มีอาการแสดง (clinical or asymptomatic) หรือเป็นผู้ที่มีความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่งกระดูกคอสะโพก (femoral neck) กระดูกสะโพก (total hip) หรือกระดูกสันหลัง (lumbar spine) ด้วยเครื่อง

DXA แล้วพบว่ามีความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำ หรือมีภาวะกระดูกบาง (T-score < -1 แต่ > -2.5) ที่ตำแหน่งกระดูกคอสะโพก สะโพก หรือกระดูกสันหลัง และมีค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก $\geq 3\%$ หรือที่บริเวณอื่น $\geq 20\%$ [1, 20]

• ยาที่ใช้ในการรักษา

ในปัจจุบันมียาหลายรายการที่มีประสิทธิภาพดีสามารถป้องกันกระดูกหัก และป้องกันกระดูกหักซ้ำได้ แต่ทั้งนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับแคลเซียมและวิตามินดีที่เพียงพอด้วยเสมอ [1, 20] การรักษาทางยาเป็นวิธีการรักษาหนึ่งที่มีความสำคัญมาก แต่ก็มีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงด้วยเช่นกัน และจากการที่ประเทศไทยยังคงมีข้อจำกัดของการรักษาเนื่องจากมูลค่ายาที่สูงทำให้ไม่สามารถใช้รักษาผู้ป่วยได้อย่างทั่วถึง แนวทางในการเลือกใช้ยาในการรักษาโรคกระดูกพรุนจึงควรคำนึงถึงประสิทธิภาพของยาในการลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน รวมถึงข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาทั้งในระยะสั้นและระยะยาว และความคุ้มค่า แล้วเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย [19]

ยาที่ได้รับการแนะนำให้ใช้ในการรักษา แบ่งได้เป็น 3 ประเภท [1, 20] คือ

1. ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูก ได้แก่

- ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต (bisphosphonate)

- ยาในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs) เช่น

Raloxifene

- ยาในกลุ่ม RANKL inhibitor เช่น Denosumab

- ยาในกลุ่มฮอร์โมนทดแทน

- calcitonin เป็นต้น

2. ยาออกฤทธิ์เพิ่มการสร้างกระดูก ได้แก่ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เช่น recombinant human parathyroid hormone 1-34 หรือ teriparatide

3. ยาที่ออกฤทธิ์ทั้งลดการสลายกระดูกและเพิ่มการสร้างกระดูก ได้แก่ Strontium ranelate

ซึ่งแนวทางการรักษาจากแนวเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยแพทยออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทยร่วมกับมูลนิธิโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย ได้จัดให้ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตเป็นยาลำดับแรก (First-line drug) ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ส่วนยาอื่น ๆ ที่มีใช้กลุ่มบิสฟอสโฟเนต (nonbisphosphonate) ที่มีการใช้ในประเทศไทย คือ Denosumab, Raloxifene, Strontium ranelate, Teriparatide และ Tibolone นั้นถูกพิจารณาเป็นทางเลือกในการสั่งใช้ยาตามความเหมาะสม เช่น Teriparatide แนะนำให้ใช้ในกรณีเป็นโรคกระดูก

พรุนชนิดรุนแรงที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักใหม่ หรือ Raloxifene นอกจากแนะนำให้ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนแล้ว ยังแนะนำให้เลือกใช้ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมด้วย เป็นต้น [19]

ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักชนิดปฐมภูมิ (primary prevention) The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ได้แนะนำให้ใช้ยา Alendronate, Etidronate, Risedronate และ Strontium ranelate ส่วนในการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) NICE ได้แนะนำให้ใช้ Alendronate, Etidronate, Risedronate, Raloxifene, Strontium ranelate และ Teriparatide [64]

ทั้งนี้รูปแบบการสั่งใช้ยาในการรักษาโรคกระดูกพรุนมีแนวโน้มเปลี่ยนแปลงไปค่อนข้างมากนับตั้งแต่ ช่วง ค.ศ. 2000 เป็นต้นมา โดยในช่วงแรกฮอร์โมนทดแทน (hormone replacement therapy; HRT) ได้ถูกนำมาใช้เป็นยาลำดับแรกของการรักษาโรคกระดูกพรุน แต่ต่อมาในปี ค.ศ. 2002 จากการศึกษาของ Rossouw และคณะ พบว่าฮอร์โมนทดแทนมีความเสี่ยงในการทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะหลอดเลือดที่ปอดอุดตัน เส้นเลือดในสมองแตก และมะเร็งเต้านมมากกว่าประโยชน์ในการรักษา [65] ดังนั้นฮอร์โมนทดแทนเหล่านี้จึงมีข้อจำกัดในการใช้

ซึ่งต่อมาขากลุ่มบิสฟอสโฟเนตได้ถูกเลือกใช้เป็นยาลำดับแรกในการรักษาจากข้อมูลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักได้ถึงร้อยละ 30 – 50 และลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 30 – 70 ถึงแม้ว่าในปีค.ศ. 2005 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) จะรับรองให้ยาอื่นๆ เช่น Raloxifene, Teriparatide, Strontium ranelate และ Calcitonin สามารถใช้ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำได้ด้วยก็ตาม แต่ขากลุ่มบิสฟอสโฟเนตก็ยังถูกเลือกใช้และมีปริมาณการสั่งใช้ยามากที่สุดเมื่อเทียบกับยาอื่น [66] ดังจะเห็นได้จาก ในปีค.ศ. 2013 ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตมีพื้นที่ส่วนแบ่งทางการตลาดมากถึงร้อยละ 48.2 ของกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนทั้งหมด [67] ในขณะที่ยาในกลุ่มฮอร์โมนทดแทนมีอัตราการสั่งใช้ลดลงจากร้อยละ 22 ในปีค.ศ. 1995 เหลือเพียงร้อยละ 4 ในปี ค.ศ. 2004 และ raloxifene มีอัตราการสั่งใช้คงที่อยู่ที่ร้อยละ 4-10 [68]

จากข้อมูลการศึกษาของ Klop และคณะที่ทำการศึกษานวโน้มของการสั่งใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนใน สหราชอาณาจักรนับตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 จนถึง ค.ศ. 2010 พบว่า ร้อยละ 94 เป็นการสั่งใช้ขากลุ่มบิสฟอสโฟเนต ซึ่งมีการสั่งใช้ที่มากกว่ายาอื่นๆในการศึกษาอย่าง Teriparatide, Raloxifene, Strontium ranelate หรือ calcitonin [66] และจากการศึกษาของ Cadarette และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งทำการศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนของประเทศแคนาดา พบว่ายาที่

ผู้ป่วยได้รับการสั่งใช้มากที่สุดคือ ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตชนิดรับประทาน โดยมีการสั่งใช้ถึงร้อยละ 93 ใน British Columbia และร้อยละ 99 ใน Ontario ในขณะที่การสั่งใช้ยา Raloxifene และ Teriparatide พบได้น้อยมาก [69] เช่นเดียวกับการศึกษาเปรียบเทียบรูปแบบการสั่งใช้ยาระหว่างยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต และ Raloxifene ในประเทศเกาหลีโดย Kim และคณะในปีค.ศ. 2015 พบว่า ร้อยละ 96.8 ของกลุ่มตัวอย่างเป็นการสั่งใช้ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ในขณะที่ยา Raloxifene มีการสั่งใช้เพียงร้อยละ 3.2 เท่านั้น [70]

อย่างไรก็ตามถึงแม้ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตจะเป็นยาลำดับแรกที่ถูกเลือกใช้ในการรักษา แต่ยากลุ่มนี้ก็ยังคงมีข้อจำกัดในการใช้ คือ ห้ามใช้ในผู้ที่มีความผิดปกติของหลอดอาหารและการกลืน (abnormalities of oesophagus which delay emptying) หรือผู้ที่ไม่สามารถยืนหรือนั่งหลังตรงได้นาน 30 นาที ซึ่งผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหารนี้ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยด้วยกัน โดยพบว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดการรักษาหรือเปลี่ยนการรักษาเป็นยากลุ่มอื่นแทน และยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติอย่างรุนแรง (creatinine clearance < 35 ml/min) [20, 21] อีกทั้งยังมีข้อจำกัด คือ มีรายงานการเกิดอาการแทรกซ้อน เช่น Osteonecrosis of jaw (ONJ) และ atypical femoral fractures (AFF) ซึ่งถึงแม้จะเป็นอาการแทรกซ้อนที่พบได้น้อยแต่ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นจึงมีข้อเสนอแนะให้ผู้รักษาพิจารณาหยุดการใช้ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตหลังจากที่ใช้มาแล้ว 5 ปีในการรักษาในหญิงที่ไม่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน [24]

นอกจากนี้จากการศึกษารูปแบบและปัจจัยที่ส่งผลต่อการหยุดยาหรือการเปลี่ยนยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนของ Yun และคณะ ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่เพิ่งเริ่มได้รับยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต พบว่า ภายใน 12 เดือนของการติดตามผล ร้อยละ 36 ของกลุ่มตัวอย่างมีการหยุดยาโดยไม่ได้เปลี่ยนไปใช้ยาอื่นหรือไม่ได้กลับมาเริ่มต้นการรักษาอีกหลังจากหยุดการรักษา ในขณะที่ร้อยละ 11 มีการเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน หรือเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่มที่มีใช้บิสฟอสโฟเนต เช่น Raloxifene, Teriparatide และ Calcitonin แทน โดยสาเหตุของการหยุดการรักษามีหลายสาเหตุ เช่น การต้องมีการติดตามผลการรักษาหลายครั้ง การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายทางยาที่มีมูลค่าสูง หรือการเกิดความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารส่วนบน (upper gastrointestinal disorders) เป็นต้น [71] ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาความร่วมมือในการใช้ยาของ Segal และคณะเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา Alendronate ซึ่งเป็นยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตกับยา Raloxifene พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยหยุดการรักษาหรือเปลี่ยนเป็นการรักษาอื่นแทน โดยพบได้ร้อยละ 47.6 ในกลุ่มที่ใช้ยา Alendronate และพบร้อยละ 30 ในกลุ่มที่ได้รับยา Raloxifene ซึ่งร้อยละ 42.8 ของผู้ที่ใช้ Alendronate เกิดผลข้างเคียงจากยาต่อ

ระบบทางเดินอาหารทั้งนี้ในการศึกษานี้ยังพบว่า สาเหตุหลักที่ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย คือ ความกลัวที่จะเกิดอาการข้างเคียงจากยา โดยพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา Raloxifene มีความกลัวต่อการเกิดอาการข้างเคียงจากยามากถึงร้อยละ 30 ในขณะที่พบในกลุ่มที่ได้รับ Alendronate เพียงร้อยละ 9.5 อันเป็นผลมาจากการได้รับข้อมูลที่ไม่เพียงพอซึ่งทำให้กลุ่มตัวอย่างมีความเข้าใจว่า Raloxifene ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม SERMs นั้นคือ ฮอร์โมนทดแทน หรือเกิดจากการตีความการสังเกตอาการของการเกิดหลอดเลือดอุดตันที่ขาผิด เป็นต้นจึงทำให้เกิดความกังวลในการใช้ยา [22]

อย่างไรก็ตามถึงแม้ยาที่มีใช้ในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต จะมีอัตราการส่งใช้น้อยกว่ายาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตก็ตาม แต่ยาเหล่านี้สามารถเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการเลือกใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดหรือข้อห้ามใช้ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตได้ แต่ทว่ายังคงมีข้อจำกัดทางด้านข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัย ซึ่งยาที่มีใช้ในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตที่มีการใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย ได้แก่ ยา Denosumab, Raloxifene, Strontium ranelate, Teriparatide และ Tibolone

• **Denosumab**

Denosumab หรือ AMG 162 เป็น Human monoclonal antibody ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก [23, 25] นอกจากนี้ Denosumab ยังมีข้อบ่งใช้ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือน เนื่องจากยามีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าสามารถช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) บริเวณที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) และที่กระดูกสะโพกในหญิงวัยหมดประจำเดือนได้ และยาสามารถใช้ในการรักษาและป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ที่เป็นมะเร็งเต้านม (breast cancer) และเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม aromatase inhibitor และ gonadotropin reducing hormone ได้อีกด้วย [20, 25]

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยาเป็นรูปแบบ nonlinear, dose-dependent pharmacokinetics ยาออกฤทธิ์ด้วยการจับกับ receptor activator of nuclear-factor-kappaB ligand (RANKL) ทำให้ยับยั้งการจับกันระหว่าง RANKL และ receptor activator of nuclear-factor-kappaB (RANK) ซึ่งเป็น receptor บนเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) จึงทำให้มีการสลายของมวลกระดูกลดลง ทั้งนี้ยา Denosumab สามารถจับกับ RANKL ได้แน่นและมีความจำเพาะจึงไม่ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน ระดับยาจะถึงระดับสูงสุดในเลือดใช้เวลาประมาณ 5-21 วัน (Tmax) และสามารถอยู่ได้นานกว่า 9 เดือน นอกจากนี้ยายังมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวคือ 32 วัน จึงทำให้การบริหารยาทำได้สะดวก [25]

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ Denosumab 60 mg ฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ทุก 6 เดือนที่ตำแหน่งต้นแขน ต้นขา และหน้าท้อง ยาไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตในระยะ 1 ถึง 3 แต่อย่างไรก็ตามควรใช้ด้วยความระมัดระวัง[24]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้โดยทั่วไปของยา Denosumab ได้แก่ อาการ arthralgia, nasopharyngitis, back pain, headache, extremity pain, upper respiratory infection, constipation, urinary tract infection, shoulder pain, sore throat, rash และ asymptomatic hypocalcemia เป็นต้น จากการที่พบว่ายาสามารถทำให้เกิดภาวะ hypocalcemia ได้ ดังนั้นจึงควรมีการให้แคลเซียมและวิตามินดีและประเมินภาวะ hypocalcemia ในผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา นอกจากนี้ยังพบว่ายามีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อต่างๆที่รุนแรง ดังนั้นจึงควรพิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับหากมีการสั่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือในผู้ที่จำเป็นต้องได้รับยาที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย [21, 24, 25]

จากการที่ยา Denosumab มีผลกด bone turnover ได้ ผู้ป่วยจึงควรได้รับการติดตามผลกระทบจากการกดกระดูก (bone suppression) เช่น การเกิด Osteonecrosis of the jaw (ONJ), Atypical femur fractures (AFF) และการเกิด delayed fracture healing [25] ในส่วนของอุบัติการณ์ของการเกิด osteonecrosis of the jaw (ONJ) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงนั้นมีโอกาสพบได้น้อย (rare) ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจประเมินความเสี่ยงของการเกิด ONJ ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา และผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในการรักษาสุขอนามัยให้สะอาดและหมั่นตรวจเช็คสุขภาพของช่องปาก และ atypical femur fracture (AFF) เป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงซึ่งแม้จะมีโอกาสพบเกิดได้น้อย (rare) เช่นกัน แต่ก็ยังคงพบว่ามีรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต หรือยา Denosumab ได้ นอกจากนี้ยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ที่ภาวะ hypocalcaemia หรือห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา (hypersensitivity) หรือส่วนประกอบใดๆ รวมถึงห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์และในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี (age \leq 18 years)[20, 21, 25]

• *Raloxifene*

Raloxifene เป็นยาในกลุ่ม Selective estrogen receptor modulators (SERMs) ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA โดยมีข้อบ่งชี้ให้ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน เนื่องจากยาสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ (vertebral fracture) [20] เนื่องจากยามีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าสามารถลดความเสี่ยงของกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) ได้ร้อยละ 30 ในผู้ที่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน และร้อยละ 55 ในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน ในขณะที่ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนในการลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่น (nonvertebral fracture) [20, 21]

ทั้งนี้ Raloxifene เป็นยาในกลุ่ม SERMs เพียงชนิดเดียวที่คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย รับรองให้ใช้สำหรับรักษาโรคมะเร็งเต้านมชนิดดุกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน [1] นอกจากนี้ยังสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมชนิดดุกกลาม (invasive breast cancer) ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคมะเร็งเต้านมชนิดดุกพรุน และในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งเต้านมชนิดดุกกลาม ดังนั้นจึงได้แนะนำให้ใช้ในการป้องกันโรคมะเร็งเต้านมชนิดดุกพรุนและลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมชนิดดุกกลามในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็งเต้านมชนิดดุกกลามด้วย [23, 25] อย่างไรก็ตาม The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ได้มีคำแนะนำให้ใช้ Raloxifene และ Strontium ranelate เป็นยาทางเลือก (alternative treatment) ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) ในหญิงวัยหมดประจำเดือน [64]

การออกฤทธิ์ของยาจะคล้ายกับการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจน (estrogen) โดยออกฤทธิ์ผ่านทาง estrogen receptor ที่อยู่ภายในเซลล์ซึ่งในการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม SERMs นี้จะออกฤทธิ์เป็นได้ทั้ง ออกฤทธิ์เป็นเอสโตรเจน (estrogenic effect) และต้านฤทธิ์เอสโตรเจน (antiestrogenic effect) แตกต่างกันไปในเรื่องอื่น ๆ [23, 25] โดยหากยาไปจับกับ estrogen receptor ที่บริเวณกระดูก (estrogen receptor agonist) จะทำให้มีฤทธิ์เอสโตรเจนเกิดขึ้น (estrogenic effect) จึงทำให้ยาสามารถป้องกันการเกิดโรคมะเร็งเต้านมชนิดดุกพรุนได้ ในขณะที่เดียวกันหากไปจับตัวรับที่บริเวณเซลล์มะเร็งเต้านม (estrogen receptor antagonist) จะทำให้เกิดฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน (antiestrogenic effect) ทำให้สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมได้ [23, 26-28]

ยาจะถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วที่ทางเดินอาหารร้อยละ 60 ระดับยาขึ้นสู่ระดับสูงสุดในเลือด 6 ชั่วโมงหลังจากทานยา และยาสามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้สูง ประมาณร้อยละ 95 และถูกกำจัดผ่านกระบวนการ glucuronidation ที่ตับเปลี่ยนเป็น inactive metabolites และมีค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) 27 ชั่วโมง โดยส่วนใหญ่ยาจะถูกขับออกทางอุจจาระ มีเพียงร้อยละ 0.2 ที่ถูกขับออกโดยไม่เปลี่ยนรูปทางปัสสาวะ [23, 25, 27]

ขนาดยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งเต้านมชนิดดุกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน คือ Raloxifene 60 mg วันละ 1 ครั้งสามารถรับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ [21]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบโดยทั่วไปและพบได้มากที่สุด คือ อาการร้อนวูบวาบ (hot flashes) และเกิดตะคริวที่ขา (leg cramps) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบได้มากขึ้น ได้แก่ peripheral edema, breast pain และ vaginal bleeding ในส่วนของการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) หรือภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน ถึงแม้จะมีอุบัติการณ์การเกิดน้อย (rare) แต่ก็ยังเป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงที่อาจพบได้จากการใช้ยา Raloxifene โดยจะพบความ

เสี่ยงสูงสุดในช่วง 2 ปีแรกหลังจากเริ่มใช้ยา ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน [1, 25]

ยามีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) และห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร [25] หรือผู้ที่มีเลือดออกที่ผิดปกติโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained uterine bleeding) รวมถึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีการทำงานของตับผิดปกติ (hepatic impairment) และผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติระดับรุนแรง (severe renal impairment) และควรมีการใช้อย่างระมัดระวังในผู้ที่มีประวัติการเกิดหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดหลอดเลือดสมองแตก [21]

• Strontium ranelate

Strontium ranelate เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ โครงสร้างประกอบด้วย strontium ชนิดที่ไม่เป็นสารกัมมันตรังสีและอยู่ในภาวะเสถียร (stable non-radioactive) 2 อะตอม และ organic moiety 1 โมเลกุล โดยมีส่วนประกอบของ strontium ในยา Strontium ranelate เท่ากับร้อยละ 34.1 และมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 513.49

Strontium ranelate เป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ได้ทั้งการยับยั้งการสลายกระดูก และเพิ่มการสร้างกระดูกในเวลาเดียวกัน ด้วยการเพิ่ม replication ของเซลล์ preosteoblast และเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ alkaline phosphatase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญของกระบวนการ differentiation ของเซลล์ osteoblast ส่งผลให้เซลล์ osteoblast มีจำนวนเพิ่มขึ้น และยังช่วยสร้าง bone matrix และคอลลาเจน (collagen) ของกระดูกด้วย นอกจากนี้ยังช่วยลดกระบวนการ differentiation ของเซลล์ osteoclast และกระตุ้นการสลายของ osteoclast ส่งผลให้การสลายกระดูกลดลง [23]

Strontium ranelate มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยยาสามารถช่วยลดความเสี่ยงในการหักของกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และกระดูกส่วนอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ได้ [1]

แต่อย่างไรก็ตามหลังจากที่ Strontium ranelate ถูกขึ้นทะเบียนมาเป็นระยะเวลา 8.5 ปี ในเดือนเมษายน ปี ค.ศ. 2013 ทาง the European Medicines Agency (EMA) ได้มีการประกาศว่ามีการศึกษา RCTs ที่พบว่ายา Strontium ranelate เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infraction) ในหญิงวัยหมดประจำเดือนและต่อมา the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ได้มีข้อกำหนดการสั่งใช้ยา โดยจำกัดให้ Strontium ranelate สามารถใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในระดับรุนแรง (severe osteoporosis) ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักสูงและไม่สามารถรักษาด้วยยาโรคกระดูกพรุนอื่นได้ เช่น มีข้อห้ามใช้ หรือใช้ยาอื่นแล้วไม่ได้ผลในการรักษาและต้องไม่มีความเสี่ยงในการ

เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด [29, 72-74] จากข้อจำกัดในการใช้ยาดังกล่าว จึงทำให้ยา Strontium ranelate มีการใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในบางประเทศในแถบทวีปยุโรปเท่านั้น [20] ในขณะที่ในประเทศสหรัฐอเมริกา Strontium ranelate ไม่ถูกรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน เพราะไม่เพียงแต่จะมีอุบัติการณ์ในการเพิ่มความถี่ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ยังพบอุบัติการณ์ของการเกิด Steven-Johnson syndrome อย่างรุนแรงด้วย [60]

ถึงแม้ Strontium ranelate จะมีรายงานจากการศึกษา RCTs ที่พบว่ายาสามารถเพิ่มความถี่ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ก็พบว่ายายังคงมีประโยชน์ โดยสามารถใช้เป็นยาทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในระดับรุนแรงที่ไม่ได้มีข้อห้ามใช้ในการรักษาหรือไม่สามารถใช้อื่นได้ [75] ซึ่งในการรักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุน The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ได้มีคำแนะนำให้ Strontium ranelate เป็นยาทางเลือก (alternative treatment) ในป้องกันการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน (primary prevention of osteoporotic fragility fractures) ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่สามารถใช้อินกลุ่มบิสฟอสโฟเนต เช่น alendronate, risedronate หรือ etidronate ได้ หรือเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักสูง และแนะนำให้ใช้เป็นยาทางเลือกในการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention of osteoporotic fragility fractures) ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกในระดับปกติ หรือมีภาวะกระดูกบาง (osteopenia) หรือใช้เป็นยาทางเลือกในหญิงที่มีการใช้ยา corticosteroid มาเป็นระยะเวลาสั้น [64] และแนวปฏิบัติทางคลินิก (clinical practice guideline) ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนของราชวิทยาลัยแพทยอโรปิติกส์แห่งประเทศไทยและมูลนิธิโรคกระดูกแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2553 ได้แนะนำให้มีการพิจารณาให้ Strontium ranelate เป็นยาทางเลือกเนื่องจากมีหลักฐานว่า ยาสามารถเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูก ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลังและกระดูกตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนได้ [1]

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ Strontium ranelate 2 g ผสมน้ำดื่ม วันละ 1 ครั้งและควรทานห่างจากมื้ออาหาร นม หรืออาหารที่มีส่วนประกอบของนม หรือแคลเซียมอย่างน้อย 2 ชั่วโมง ดังนั้นจึงนิยมแนะนำให้ทานในมื้อก่อนนอน [29] หลีกเลี่ยงการใช้ยา Strontium ranelate ร่วมกับยา tetracyclines ชนิดรับประทาน ยาในกลุ่ม quinolones และยาลดกรดที่มีส่วนผสมของ Magnesium เนื่องจากมีผลลดการดูดซึมของยา Strontium ranelate [30]

อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบได้จากการใช้ยา Strontium ranelate คือ อาการผิดปกติทางด้านระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal disorders) ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ท้องเสีย หรือ ท้องอืด โดยจะพบมากในช่วง 3 เดือนแรกของการใช้ยา และมีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีความ

creatinine clearance < 30 ml/min และในผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 (phase III clinical trials) พบความเสี่ยงในการเกิดสูงขึ้นเล็กน้อย ในขณะที่การเฝ้าระวังหลังจากยวางตลาด (post-marketing surveillance) พบการรายงานการเกิดผื่นแพ้ยาที่พบได้ยาก (very rare incidence) คือ Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), Steven-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) [58, 76] และยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีปัญหาทางด้านโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น stroke, ischaemic heart disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease หรือ uncontrolled hypertension [30, 72, 77, 78]

• Teriparatide

Teriparatide หรือ recombinant human parathyroid hormone 1-34 เป็นฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ซึ่งมีผลส่งเสริมการสร้างกระดูก (anabolic effect) เนื่องจาก ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์ osteoblast และกระตุ้นให้เกิดกระบวนการสร้างและปรับแต่งกระดูก ทำให้ความหนาแน่นของมวลกระดูกเพิ่มมากขึ้น [23] สามารถลดความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกสันหลัง (vertebral fracture), กระดูกสะโพก (hip fracture) และกระดูกส่วนอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ได้แต่ข้อมูลในการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพกยังไม่ชัดเจน [1, 21]

ยามีข้อบ่งชี้ให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน และในเพศชายที่มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักสูง และยังสามารถรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากยา glucocorticoid ทั้งในเพศชายและเพศหญิงได้อีกด้วย [1, 20]

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ปี ค.ศ. 2014 และแนวทางเวชปฏิบัติโรคกระดูกพรุน ปี พ.ศ. 2553 ได้แนะนำให้ Teriparatide เป็นยาที่ควรเลือกใช้เป็นลำดับที่สอง โดยใช้เฉพาะในคนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูง คือ เคยมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนหลายตำแหน่ง หรือกระดูกหักที่ข้อสะโพก และใช้ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต หรือไม่ทนต่อยา Strontium ranelate [1, 64] เนื่องจากยามีข้อจำกัด คือ ยามีราคาแพง รูปแบบการใช้เป็นรูปแบบฉีด และมีผลข้างเคียงที่ค่อนข้างอันตราย

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ Teriparatide 20 µg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาไม่ควรเกิน 24 เดือน เนื่องจากพบการเกิด osteosarcoma ในหนูทดลอง ซึ่งพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับขนาดยาที่ได้รับ ระยะเวลาการใช้ยา และระยะเวลาของการรักษา แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่ายาเพิ่มความถี่ของการเกิด osteosarcoma ในคน [30] ซึ่งรายงานอุบัติการณ์การเกิด osteosarcoma ในหนูทดลองนั้นพบในระหว่างการศึกษาด้าน

พิษวิทยาจากการใช้ยาในระยะยาว (long-term toxicology study) ซึ่งมีการให้ Teriparatide ในหนูทดลอง (fischer rats) ในขนาดสูง ตั้งแต่หนูทดลองอายุ 8 สัปดาห์จนถึงอายุ 2 ปี แล้วพบว่าเกิด osteosarcoma ในหนูทดลองจำนวน 344 ตัว [79, 80] ทั้งนี้มีข้อมูลการรายงานการเกิด osteosarcoma ในคนหลังจากได้รับ Teriparatide จำนวน 2 รายจากทั่วโลก แต่พบว่ามีประวัติความสัมพันธ์กับการใช้ยาไม่ชัดเจน และอุบัติการณ์ที่เกิดไม่มากไปกว่าอุบัติการณ์ทั่วไปของการเกิด osteosarcoma ในผู้ที่มีอายุ > 60 ปี ซึ่งมีประมาณปีละ 1 ต่อ 250,000 ราย จึงยังคงถือว่ามีความปลอดภัยและได้ อรรถประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่จะใช้ได้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน แต่ต้องมีการใช้ภายใต้เงื่อนไขพิเศษเฉพาะเท่านั้น[1]

อาการไม่พึงประสงค์ที่มักพบได้จากการใช้ Teriparatide คือ อาการตะคริวที่ขา (leg cramps), คลื่นไส้ (nausea), เวียนศีรษะ (dizziness), ปวดศีรษะ (headache), ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าทาง (postural hypotension) และภาวะแคลเซียมสูง (hypercalcemia) และจากการที่ยามีข้อมูลว่าสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด osteosarcoma ในหนูได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด osteosarcoma เช่น โรค Paget's disease, bone metastases หรือ มีประวัติการเกิด skeletal malignancy ไม่ควรได้รับการรักษาด้วย Teriparatide [20, 21, 30] นอกจากนี้ยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) หรือผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติระดับรุนแรง (severe renal impairment) ด้วย และควรมีระดับระงังการใช้ในผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติระดับปานกลาง (moderate renal impairment) [21]

จากการที่ยามีข้อจำกัด คือ มีราคาแพง รูปแบบการใช้เป็นรูปแบบฉีด มีผลข้างเคียงที่ค่อนข้างอันตราย และมีผลการศึกษาวิจัยที่มีระยะเวลาการศึกษานานที่สุดแค่ 2 ปี [19] ดังนั้นในการให้ยาจึงจำเป็นต้องมีข้อบ่งชี้พิเศษที่ชัดเจนมากกว่าการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนตัวอื่น และในการสั่งใช้ยา Teriparatide ควรที่จะต้องใช้อย่างปลอดภัย (prerequisite) ด้วยเสมอ

ข้อบ่งชี้พิเศษเฉพาะการใช้ยา Teriparatide ในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ ใช้ในกรณีโรคกระดูกพรุนชนิดรุนแรง และมีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักใหม่เท่านั้น โดยผู้ป่วยต้องมีอายุตั้งแต่ 65 ปี และจะต้องมีข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้ [1]

1. BMD T-score โดย axial DXA ที่กระดูกสันหลังส่วนที่เหลื่อ(ที่ยังไม่หัก)ที่ตรวจได้ (lumbar spine BMD) หรือที่กระดูกสะโพก (femoral neck or total hip BMD) ≤ -2.5 SD ร่วมกับการมีกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุน จำนวนตั้งแต่ 2 ปล้องขึ้นไป
2. BMD T-score โดย axial DXA ที่กระดูกสันหลังส่วนที่เหลื่อ(ที่ยังไม่หัก)ที่ตรวจได้ (lumbar spine BMD) หรือที่กระดูกสะโพก (femoral neck or total hip BMD) ≤ -2.5 SD ร่วมกับการมีกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน

3. BMD T-score โดย axial DXA ที่กระดูกสันหลังส่วนที่เหลื่อ(ที่ยังไม่หัก)ที่ตรวจได้ (lumbar spine BMD) หรือที่กระดูกสะโพก (femoral neck or total hip BMD) ≤ -3.5 SD ร่วมกับการมีกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุน จำนวน 1 ปล้อง

4. มีหลักฐานที่เชื่อได้ว่าการรักษาโดยการให้ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ที่ผ่านมามีล้มเหลว (inadequate response) โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้ ทั้งสองข้อ

- มี vertebral fracture เกิดขึ้นใหม่ 1 ตำแหน่งหรือมากกว่า หรือ vertebral fracture ที่มีอยู่มีการหักขยับเพิ่ม หรือมีกระดูกสะโพกหักเกิดขึ้นใหม่ ทั้งนี้จะต้องได้รับการรักษานั้นมากกว่า 2 ปีแล้ว

- Lumbar spine BMD ลดลงปีละ $\geq 3\%$ หรือลดลงปีละ $\geq 5\%$ ของสะโพก (total hip หรือ femoral neck BMD) ภายหลังได้รับการรักษานั้นมากกว่า 2 ปีแล้ว

นอกจากจำเป็นต้องมีข้อบ่งชี้พิเศษแล้ว ในการสั่งให้ยาต้องเป็นการสั่งใช้ภายใต้เงื่อนไขพิเศษ (prerequisite) ดังนี้[1]

1. ห้ามไม่ให้ใช้ Teriparatide นานเกิน 2 ปี

2. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด osteosarcoma เช่น

- เป็นโรค Paget's disease

- เป็นผู้ที่เคยได้รับการฉายแสงที่บริเวณกระดูก

- เป็นผู้ที่มีระดับ alkaline phosphatase สูงโดยไม่มีสาเหตุแน่ชัด

- ในเด็กที่ epiphysis ยังไม่ปิด

3. ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคมะเร็งภายใน 5 ปี

4. จำเป็นต้องมีการตรวจพิเศษเพิ่มเติมก่อนให้ยา คือ จะต้องมีผล serum creatinine, serum calcium และ intact PTH ปกติ

• Tibolone

เป็นอนุพันธ์ progestogens ชนิด 19-nortestosterone ที่มีโครงสร้างคล้ายกับ norethinone และ noretinodrel ซึ่ง Tibolone จัดเป็นยาชนิด selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR) เนื่องจากยาสามารถถูกเปลี่ยนเป็น active metabolites ได้ 3 ประเภท ที่ออกฤทธิ์เป็น estrogenic effect, progestogenic effect และ androgenic effect และยาจะออกฤทธิ์เหล่านี้ในแต่ละเนื้อเยื่อแตกต่างกันไป เช่น ที่กระดูก สมอง และเยื่อบุช่องคลอดจะออกฤทธิ์ estrogen แต่ฤทธิ์ดังกล่าวจะไม่ส่งผลที่เยื่อบุโพรงมดลูกและเต้านม [23, 31]

ในทวีปยุโรป Tibolone ได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาลำดับแรกในการบรรเทาอาการที่เกิดขึ้นในวัยหมดประจำเดือน เช่น อาการร้อนวูบวาบ อาการเหงื่อออกมากตอนกลางคืน ซึ่งเป็น

อาการทาง vasomotor [23] และใช้เป็นยาทางเลือก (second-line therapy) ในการป้องกันการเกิดกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักใหม่สูง หรือไม่สามารถใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนตัวอื่นได้ [59, 81, 82] แต่อย่างไรก็ตาม Tibolone ไม่ได้ได้รับการขึ้นทะเบียนประเทศสหรัฐอเมริกา และองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ไม่ได้รับรองให้มีการใช้ Tibolone ในการรักษาหญิงวัยหมดประจำเดือน [20, 83] สำหรับในประเทศไทย Tibolone ได้รับการรับรองและขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยา (อ.ย.) ให้ใช้ในการรักษาอาการต่างๆที่เกิดจากการขาดเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดประจำเดือน หลังจากหมดประจำเดือนไปแล้วอย่างน้อย 1 ปี และใช้ในการป้องกันโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่อาจเกิดกระดูกหัก เมื่อมีข้อห้ามการใช้ หรือไม่สามารถใช้ยาอื่นในการป้องกันโรคกระดูกพรุน [32]

ขนาดยาที่ใช้ คือ Tibolone 2.5 mg วันละ 1 ครั้ง

ในทวีปยุโรป Medication and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ได้ประกาศให้ Tibolone มีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติเคยเป็นมะเร็งเต้านม (breast cancer) เนื่องจากพบข้อมูลว่า Tibolone สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการกำเริบของมะเร็งเต้านม (breast cancer recurrence) ในหญิงที่เคยมีประวัติการเกิดมะเร็งเต้านมมาก่อน [81, 82, 84, 85] ซึ่งเป็นผลจากข้อมูลในการศึกษา Livial Intervention Following Breast Cancer : Efficacy, Recurrence and Tolerability endpoints (LIBERATE) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCTs เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา Tibolone และยาหลอก เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในหญิงที่เคยมีประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน ซึ่งต้องหยุดการศึกษาภายใน 7 เดือนเนื่องจากพบว่า Tibolone เพิ่มความเสี่ยงในการกำเริบของมะเร็งเต้านมในกลุ่มตัวอย่างแตกต่างจากการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 1.4 ; 95%CI 1.1-1.7) [84]

3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

- **Denosumab**

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของ Anastasilakis และคณะในปี ค.ศ. 2009 ที่ได้ทำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา Denosumab ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกบางและโรคกระดูกพรุน พบว่าจากการศึกษารูปแบบ randomized controlled trials (RCTs) จำนวน 9 การศึกษา ซึ่งมีกลุ่มตัวอย่างจำนวนทั้งสิ้น 10,329 ราย โดย 8 ใน 9 การศึกษาเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ Denosumab และการให้ยาหลอก (Placebo) และ 2 ใน 9 การศึกษาเป็นการเปรียบเทียบกับการให้

Alendronate ซึ่งงานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์นั้นไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์ของงานวิจัยแต่ละฉบับ (heterogeneity) หรือไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) ผลการศึกษาพบว่าการศึกษานี้ไม่สามารถประเมินประสิทธิผลทางด้านร้อยละการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้น (percentage mean change from baseline) ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (Lumbar spine BMD) และ กระดูกสะโพก (Hip BMD) ได้ เนื่องจากพบว่ามีข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วน หรือมีการรายงานผลเป็นรูปภาพ หรือผลลัพธ์ของการศึกษาไม่ได้มีการรายงานค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard variation) และเมื่อติดตามไปยังผู้วิจัยเพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมก็ไม่เป็นผล แต่ทั้งนี้ กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Denosumab มีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก (clinical fracture risk) ลดลงร้อยละ 26 แต่ไม่มีแตกต่างทางสถิติจากการให้ยาหลอก (OR= 0.74; 95%CI 0.33 - 1.64) ส่วนผลการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่าในระยะเวลา 2 ปีของการได้รับ Denosumab มีความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse events; SAEs) เพิ่มขึ้น 1.83 เท่า (OR= 1.83; 95%CI 1.10-3.04) และมีความเสี่ยงของการติดเชื้อที่รุนแรงเพิ่มขึ้น 4.45 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาในกลุ่มควบคุม แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และกลุ่มควบคุม มีความเสี่ยงของการเกิด neoplasm ไม่แตกต่างกัน (OR= 1.39; 95%CI 0.32-6.12) [37]

ซึ่งผลการศึกษาของ Anastasilakis และคณะนั้น มีผลลัพธ์ด้านการป้องกันการเกิดกระดูกหักแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่สืบค้นได้ ดังเช่น การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Keyserlingk และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Denosumab มีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักลดลงร้อยละ 42 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.58; 95%CI 0.52-0.66) ซึ่ง Keyserlingk และคณะได้ทำการวิเคราะห์ประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Denosumab เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกบาง และโรคกระดูกพรุนจำนวน 8,864 ราย โดยทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาแบบ RCTs จำนวน 4 การศึกษา ส่วนผลลัพธ์ทางด้านความปลอดภัยนั้นพบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Denosumab มีความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.33 (RR= 1.33; 95%CI 0.83-2.14) และมีความเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อที่รุนแรงเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.10 (RR= 2.10; 95%CI 0.64-6.90) แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และมีความเสี่ยงของการเกิด neoplasm ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเช่นกัน (RR= 1.11; 95%CI 0.91-1.36) อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ข้อมูลทางด้านความปลอดภัยในการศึกษาของ Keyserlingk และคณะนั้น พบว่าในการแปลผลมี heterogeneity ระหว่างงานวิจัย จากความแตกต่างของขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ และความแปรปรวนระยะเวลาการศึกษาของแต่ละงานวิจัย ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลการแปลผลได้ [40]

จากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมของ Silva-Fernandez และคณะในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งทำการรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัย RCTs จำนวน 25 งานวิจัยเพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Denosumab ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทั้งเพศชายและเพศหญิงในทุกช่วงอายุ โดยมีกลุ่มเปรียบเทียบคือ Alendronate และ Placebo ซึ่งพบว่า การให้ Denosumab มีผลช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ (new radiographic vertebral fracture) เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาหลอก ($p < 0.001$) และช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง กระดูก สะโพก และ $1/3$ radius ได้มากกว่าการให้ Alendronate และ Placebo และจากผลการวิเคราะห์ห่อภิ มานทางด้านความปลอดภัยของการศึกษาซึ่งพบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Denosumab มีความทนต่อ ยาค่อนข้างดี อย่างไรก็ตามพบว่า การให้ Denosumab เพิ่มความอุบัติการณ์ของการติดเชื้อใน ปัสสาวะ (urinary infections) ($p=0.012$) และอุบัติการณ์การเกิดผื่นแบบ Eczema ($p < 0.001$) ได้ ทั้งนี้ การศึกษาพบข้อจำกัดคือ การศึกษานี้มีการวิเคราะห์ห่อภิมาเฉพาะข้อมูลด้านความปลอดภัยเท่านั้น แต่ไม่ได้มีการนำข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลมาทำการวิเคราะห์ด้วยจากความยุ่งยาก ซับซ้อนของแต่ละการศึกษาที่รวบรวมเข้ามา [86]

นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2012 ยังมีการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาของ Lin และคณะซึ่งได้ทำ การเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Denosumab 60 mg ฉีดเข้าใต้ ผิวหนัง ทุก 6 เดือน และ Alendronate 70 mg รับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้งแบบ head-to-head ใน หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ผลการศึกษาวิเคราะห์จากงานวิจัย RCTs จำนวน 4 ฉบับประกอบด้วยกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 1,942 ราย พบว่า ในระยะเวลา 1 ปีการให้ Denosumab ไม่มี ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก ($OR = 1.42$; 95%CI 0.84-2.40) แต่การให้ Denosumab สามารถช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ Alendronate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าความหนาแน่นของมวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง มีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้น (weighted mean differences; WMD) ร้อยละ 0.80 (WMD= 0.80; 95%CI 0.49- 1.11) และที่กระดูกสะโพก (Total hip) มีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.14 (WMD= 1.14; 95%CI 0.93-1.36) ส่วนผลลัพธ์ทางด้านความปลอดภัยในการศึกษานี้พบว่า การให้ Denosumab ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ($OR = 0.92$; 95%CI 0.63-1.33) การเกิด neoplasm ($OR = 1.10$; 95%CI 0.65-1.86) และการติดเชื้อ ($OR = 0.95$; 95%CI 0.79-1.15) [87] เช่นเดียวกับการศึกษา วิเคราะห์ห่อภิมาทางด้านความปลอดภัยของการใช้ยา Denosumab ในหญิงวัยหมดประจำเดือนในปี ค.ศ. 2014 ของ Zhou และคณะ ซึ่งพบว่า Denosumab มีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อแตกต่างกับการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR = 1.25$,

95%CI 1.00-1.56) แต่ไม่มีความแตกต่างกับยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต(RR = 1.13, 95%CI 0.63-2.03) [88]

• Raloxifene

จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Cranney และคณะในปีค.ศ. 2002 เกี่ยวกับประสิทธิภาพของ Raloxifene ต่อความหนาแน่นของมวลกระดูกและการเกิดกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือน ซึ่งในการวิเคราะห์ผลการเกิดกระดูกหัก Cranney และคณะ ได้วิเคราะห์จากงานวิจัย 2 ฉบับที่มีความแตกต่างกันของขนาดตัวอย่างกันค่อนข้างมาก คือ MORE trial ซึ่งเป็นงานวิจัยขนาดใหญ่ และ Lufkin trial ซึ่งเป็นงานวิจัยขนาดเล็ก จากขนาดกลุ่มตัวอย่างของงานวิจัยที่แตกต่างกันมากนี้ ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถนำผลลัพธ์มาวิเคราะห์รวม (pooled estimated) ได้ ทั้งนี้ MORE trial ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ มีกลุ่มตัวอย่างที่ถูกนำมาวิเคราะห์ 6,828 รายนั้นได้แสดงให้เห็นว่า การให้ยา Raloxifene เป็นระยะเวลา 3 ปี สามารถช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ได้ร้อยละ 40 (RR= 0.60; 95%CI 0.50-0.70) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาขนาดเล็กอย่าง Lufkin trial ที่มีกลุ่มตัวอย่างเพียง 133 รายและมีระยะเวลาการศึกษาเพียง 1 ปี โดยผลการศึกษาของ Lufkin trial นั้นมีความแนวโน้มค่อนข้างมากไปทางกลุ่มควบคุมค่อนข้างมาก (RR=1.16; 95%CI 0.77-1.76) และสำหรับผลของการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักบริเวณที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังนั้น (nonvertebral fracture) การศึกษา MORE trial พบว่าการให้ Raloxifene มีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากการให้ยาหลอก (RR=0.92; 95%CI 0.79-1.07) เช่นเดียวกับ Lufkin trial (RR=0.52; 95%CI 0.12-2.18) [41]

การประเมินประสิทธิผลต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก Cranney และคณะพบว่า การให้ Raloxifene เป็นระยะเวลา 1 ปี ทำให้ความหนาแน่นเฉลี่ยของมวลกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.82 (WMD= 1.82; 95%CI 1.50-2.14) ความหนาแน่นเฉลี่ยของมวลกระดูกสะโพกเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.47 (WMD= 1.47; 95%CI 1.26-1.68) และสำหรับข้อมูลทางด้านความปลอดภัยของการใช้ยา ผลการศึกษาพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ อาการร้อนวูบวาบ (hot flashes) การได้รับ Raloxifene ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดเพิ่มขึ้น 1.46 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 1.46; 95%CI 1.23-1.74) และการเกิดตะคริวที่ขา (Leg cramps) พบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.64 (RR= 1.64; 95%CI 0.84-3.20) ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene แต่ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกส่วนอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep venous thrombosis) พบการรายงานในการศึกษา MORE trial โดยพบว่าการให้ยา Raloxifene มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 3.51 (RR=3.51; 95%CI 1.44-8.56) [41]

การศึกษาของ Seeman และคณะในปีค.ศ. 2006 ซึ่งเป็นการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ ประสิทธิภาพของ Raloxifene ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลังพบว่า การให้ Raloxifene ขนาด 60 mg/d ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก (OR= 0.60; 95%CI 0.49-0.74) และลดความเสี่ยงได้ร้อยละ 49 เมื่อมีการให้ยา Raloxifene ในขนาด 120 mg หรือ 150 mg (OR= 0.51; 95%CI 0.41-0.64) [38]

ในการศึกษาทบทวนวรรณกรรมของ Maclean และคณะในปีค.ศ. 2008 พบข้อมูลจากการศึกษาทั้งการศึกษารูปแบบ RCTs และการศึกษารูปแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ที่มีความแข็งแรงของหลักฐาน (strength of evidence) ในระดับดี (good) ว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกแล้ว การให้ Raloxifene มีผลลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ แต่ไม่มีผลต่อการเกิดกระดูกหักบริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง และในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์จากยา จากการรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยจำนวน 7 ฉบับแสดงให้เห็นว่า การให้ยา Raloxifene เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (thromboembolic events) 2.08 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR= 2.08; 95%CI 1.47-2.08) และข้อมูลจากงานวิจัยจำนวน 2 ฉบับพบว่า การให้ยา Raloxifene ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิด หลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน (pulmonary embolism) 6.26 เท่า (OR=6.26; 95%CI 1.55-54.80)[89]ซึ่งผลการศึกษาคัดค้านการศึกษารวบรวมข้อมูลของ Adomaityte และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 ต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ที่ใช้ยา Raloxifene ที่พบข้อมูลว่า ยาสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดที่ขาและปอดอุดตัน (Deep vein thrombosis and pulmonary embolism) เท่ากับ 1.62 เท่า (OR = 1.62, 95%CI 1.25-2.09, P<0.001) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ก็ยังคงมีข้อจำกัดของการคัดเลือกการศึกษาเข้ามาทำการวิเคราะห์ที่ยังขาดความชัดเจนซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความน่าเชื่อถือของผลการวิเคราะห์ได้ [26, 90]

ในงานวิจัยที่ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and network meta-analysis) ของ Murad และคณะในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตกับยากลุ่ม Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) (ได้แก่ Raloxifene, Bazedoxifene) ยากลุ่ม PTH analog (ได้แก่ Teriparatide) และ Denosumab ในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก ผลการศึกษพบว่า ยา Raloxifene มีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับยาอื่นๆ [34]

การศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Fujiwara และคณะในปีค.ศ. 2014 ซึ่งทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Raloxifene ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกบาง โดยรวบรวมข้อมูลจาก 15 งานวิจัย ซึ่งประกอบด้วยงานวิจัย

รูปแบบ RCTs จำนวน 7 ฉบับและงานวิจัยโดยการสังเกต (observational studies) จำนวน 8 ฉบับ ผลการศึกษาพบว่า ในงานวิจัยรูปแบบ RCTs ที่มีการเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก ภายหลังจากให้ยา Raloxifene เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์กลุ่มตัวอย่างมีความหนาแน่นของมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการศึกษา RCTs ซึ่งกลุ่มเปรียบเทียบเป็นยาอื่นนั้นพบว่า การให้ Raloxifene มีผลเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังได้น้อยกว่าการให้ Alendronate แต่มากกว่าการให้ Alfacalcidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) อย่างไรก็ตามผลของการเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่งอื่นๆ เช่นที่กระดูกสะโพก กระดูกคอ หรือกระดูกคอสะโพกยังไม่มีความชัดเจน คือ มีทั้งการศึกษาที่แสดงผลว่าการให้ Raloxifene ทำให้ความหนาแน่นของมวลกระดูกบริเวณดังกล่าวลดลง หรือคงเดิมจากค่าเริ่มต้น และมีเพียงไม่กี่การศึกษาที่มีข้อมูลว่าการให้ Raloxifene ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกเหล่านั้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักนั้น จากการรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัย RCTs จำนวน 2 ฉบับและ observational study ที่ทำการศึกษาภายหลังจากยาออกสู่ตลาด (postmarketing surveillance study) 1 ฉบับ พบว่า หลังจากหญิงวัยหมดประจำเดือนได้รับยา Raloxifene เป็นระยะเวลา 36 เดือนพบอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักใหม่ทั้งที่กระดูกสันหลัง และบริเวณอื่นค่อนข้างต่ำ โดยจากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 6,967 รายพบอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ (new clinical vertebral fracture) จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 0.5) และพบอุบัติการณ์การเกิดกระดูกที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหักใหม่ (new clinical nonvertebral fracture) จำนวน 52 ราย (ร้อยละ 0.7) และในคนที่ม่ประวัติเคยเกิดกระดูกหักมาก่อนพบผู้ที่เกิด new clinical vertebral fracture จำนวน 17 รายจาก 36 ราย (ร้อยละ 47) และ 19 รายจาก 52 ราย (ร้อยละ 37) พบว่าเกิด new clinical nonvertebral fracture [91]

- **Strontium ranelate**

Boonen และคณะ ได้ทำการศึกษาทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์หือภิมานในปีค.ศ. 2005 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยารักษาโรคกระดูกพรุนในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ในกลุ่มตัวอย่างทุกราย (intention to treat population; ITT) ที่ได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุนมาเป็นระยะเวลา 3 ปี จากการรวบรวมงานวิจัย RCTs เข้าสู่การศึกษาทั้งสิ้น 11 งานวิจัยประกอบด้วย งานวิจัยในยา Alendronate 3 ฉบับ Calcitonin 1 ฉบับ Ibandronate 1 ฉบับ Raloxifene 1 ฉบับ Risedronate 3 ฉบับ และ Strontium ranelate 2 ฉบับ ซึ่งผลจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในส่วนของยา Strontium ranelate มีเพียงงานวิจัย 1 ฉบับคือ การศึกษา TROPOS trial เท่านั้นที่มีข้อมูลว่าสามารถลดความ

เสี่ยงของการเกิด nonvertebral fracture ได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติได้ (RR=0.84; 95%CI 0.71-1.00; p= 0.04) [33]

จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์ห่อภิมาณของ O'Donnell และคณะเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Strontium ranelate ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนเปรียบเทียบกับกำให้ยาหลอก ซึ่งมีการศึกษา RCTs ที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 4 การศึกษา โดยใน 3 การศึกษากลุ่มตัวอย่างจะได้รับ Strontium ranelate ขนาด 0.5 g ถึง 2 g/d ในการรักษาโรคกระดูกพรุน และอีก 1 การศึกษากลุ่มตัวอย่างจะได้รับ Strontium ranelate ขนาด 0.125 g, 0.5 g และ 1 g/d ในการป้องกันการเกิดกระดูกพรุน ซึ่งผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Strontium ranelate ขนาด 2g/d เป็นระยะเวลา 3 ปีมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ลดลงร้อยละ 37 เมื่อเปรียบเทียบกับกำให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.63; 95%CI 0.56-0.71) และมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักบริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ลดลงร้อยละ 14 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยเช่นกัน (RR=0.86; 95% 0.75-0.98) นอกจากนี้ผลการศึกษาพบว่ากำให้ Strontium ranelate ช่วยเพิ่มค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกได้ด้วยเช่นกัน แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Strontium ranelate คือ อาการท้องเสียค่อนข้างมาก โดยอุบัติการณ์จะเกิดมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ Strontium ranelate ขนาด 2g/d และพบว่าเมื่อได้รับยาเป็นเวลานานกว่า 3-4 ปี จะพบความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหลอดเลือด เช่น การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolism) การเกิดอาการปวดศีรษะ เป็นต้นได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ผลการศึกษาพบว่า ยาไม่เพิ่มความเสี่ยงต่ออุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง [39]

การศึกษาของ Kanis และคณะในปีค.ศ. 2011 ซึ่งทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของการรักษาด้วย Strontium ranelate ต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักและกระดูกบริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหักในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยเป็นการรวมข้อมูลจากการศึกษา SOTI trial และ TROPOS trial ซึ่งผลการศึกษาพบว่ากำให้ Strontium ranelate ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเมื่อเปรียบเทียบกับกำให้ยาหลอกได้ร้อยละ 31 (HR= 0.69; 95%CI 0.61-0.78) โดยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 40 (HR=0.60; 95%CI 0.52-0.69) และลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังได้ร้อยละ 0.16 (HR=0.84; 95%CI 0.72-0.98) ยกเว้นการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสะโพกที่พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติจากกำให้ยาหลอก (HR=0.95; 95%CI 0.70-1.28) [92]

• Teriparatide

Cranney และคณะได้ทำการศึกษาทบทวนวรรณกรรมในปีค.ศ. 2002 ถึงประสิทธิภาพของยา parathyroid hormone ต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกและความปลอดภัยของการใช้ยา โดยทำการรวบรวมการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ human parathyroid hormone (hPTH(1-34); Teriparatide) เปรียบเทียบกับยาหลอก หรือยารักษาโรคกระดูกพรุนอื่น โดยมีระยะเวลาในศึกษาตั้งแต่ 1 ถึง 3 ปี พบว่า การให้ Teriparatide ขนาด 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ เพิ่มค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกสันหลัง (lumbar spine BMD) ร้อยละ 9.7-10.3 และใน Teriparatide ขนาด 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ เพิ่มขึ้นร้อยละ 13.7-14.3 และเพิ่มค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่งคอสะโพก (femoral neck BMD) ได้เพียงเล็กน้อยโดยเพิ่มร้อยละ 2.8-3.9 และ 4.5-5.1 ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Teriparatide ขนาด 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ ตามลำดับ สำหรับข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยนั้นแต่ผลงานวิจัยมีการรายงานที่แตกต่างกัน อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบว่ามีกรรายงานมากที่สุด คือ การเกิด hypercalcemia (serum calcium level > 2.6 mmol/L) โดยพบอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 3-11 ในการให้ยา Teriparatide ขนาด 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ และร้อยละ 16.8-38 ในขนาด 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ ในขณะที่กลุ่มเปรียบเทียบพบอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 0-3 ซึ่งภาวะ hepercalcemia ที่เกิดขึ้นนี้มีระดับไม่รุนแรง (mild) และระดับแคลเซียมในเลือดที่สูงสามารถลดกลับสู่ระดับปกติได้ใน 24 ชั่วโมง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบได้บ่อย คือ อาการปวดศีรษะ โดยพบได้ร้อยละ 8.1-10.8 แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติกับกลุ่มเปรียบเทียบ [79]

ในงานวิจัยที่ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and network meta-analysis) ของ Murad และคณะในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตกับยากลุ่ม Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) (ได้แก่ Raloxifene, Bazedoxifene) ยากลุ่ม PTH analog (ได้แก่ Teriparatide) และ Denosumab ในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก ผลการศึกษาพบว่าจาก 116 การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ Teriparatide มีประสิทธิผลในการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักได้มากกว่ายาอื่น มีค่า OR=0.42, 0.30 และ 0.50 ที่ตำแหน่งสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกบริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาอื่นๆ เช่น Denosumab, Zoledronate, Risedronate, Ibandronate และ Alendronate [34]

Han และคณะ ในปีค.ศ. 2012 ได้ศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณผลของการให้ยา Teriparatide ต่อความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักและร้อยละของการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน โดยประกอบด้วยการศึกษา RCTs ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบ Teriparatide กับยาหลอกจำนวน 4 การศึกษา และการศึกษา RCTs ที่มีการ

ให้ยา Teriparatide ร่วมกับยารักษาโรคกระดูกพรุนอื่นๆ ได้แก่ ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ยาในกลุ่มฮอร์โมนทดแทน (Hormone replacement therapy; HRT) และ Raloxifene เปรียบเทียบกับยาทั้ง 3 รายการดังกล่าวจำนวน 4 การศึกษา ผลการศึกษาเมื่อให้ยา Teriparatide เดี่ยวๆเปรียบเทียบกับยาให้ยาหลอกพบว่า Teriparatide เพิ่มความหนาแน่นเฉลี่ยของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้น (baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine ร้อยละ 6.79 (WMD= 6.79; 95%CI 3.56-10.02) และที่ตำแหน่งสะโพก (Total Hip) ร้อยละ 2.31 (WMD= 2.31; 95%CI 0.14-4.48) และสำหรับผลลัพธ์ต่ออุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักพบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Teriparatide มีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ลดลงร้อยละ 38 (RR=0.62; 95%CI 0.44-0.87) โดยพบอุบัติการณ์ของการเกิด nonvertebral fracture ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 1,842 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide จำนวน 1,233 รายและกลุ่มควบคุมจำนวน 609 ราย และในการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบ Teriparatide กับ ยาหลอกพบอุบัติการณ์ในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide 67 ราย (ร้อยละ 5.43) และ 54 ราย (ร้อยละ 8.87) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่ามีความแตกต่างของการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ ($p=0.90$) [35]

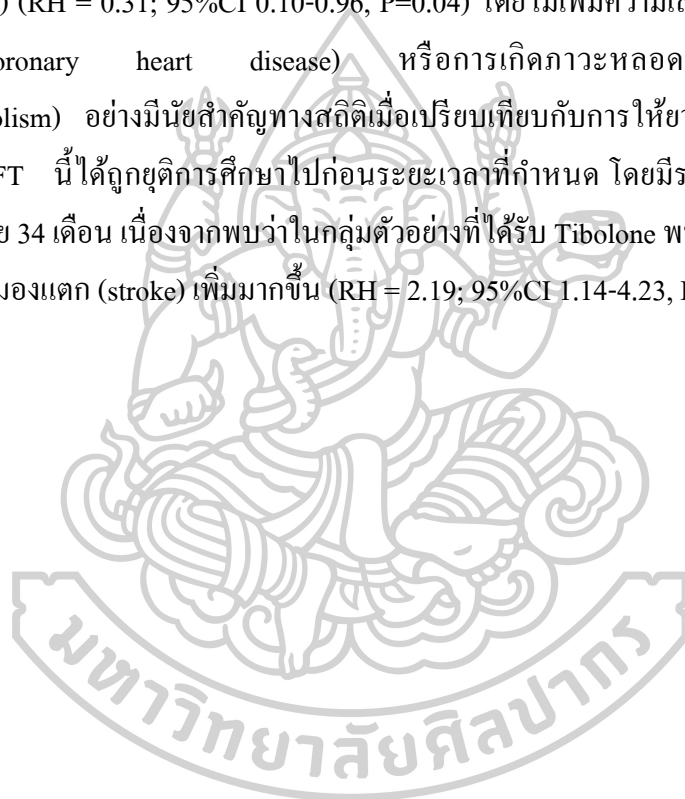
- **Tibolone**

ในการศึกษาทบทวนวรรณกรรมในหญิงวัยหมดประจำเดือนของ Doren และคณะในปี ค.ศ. 2003 ที่ทำการศึกษาผลของการใช้ยาในกลุ่มฮอร์โมนทดแทนต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกโดยทำการศึกษาในยา ethinyl estradiol, any estrogen plus any progestin หรือ Tibolone พบว่า Tibolone มีประสิทธิภาพในการเพิ่มค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกไม่แตกต่างจากการให้การรักษาด้วยยาที่มีองค์ประกอบของ estrogen (ANOVA, $p=0.944$) [36]

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Modelska และ Cummings เกี่ยวกับประสิทธิผลของยา Tibolone ในปี ค.ศ. 2002 ในหญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่ายาสามารถช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกสันหลังได้ประมาณร้อยละ 3 - 15 แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาของยา Tibolone ในการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก และการศึกษาที่ยังพบข้อจำกัด คือ ยังคงมีการศึกษาน้อย บางการศึกษาเป็นการศึกษาขนาดเล็กมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย และแต่ละการศึกษามีความแตกต่างทางด้านระเบียบวิธีวิจัย เป็นต้น [42]

แต่ยังมีบางการศึกษาที่พบว่าการใช้ Tibolone ในขนาด 1.25 mg และ 2.5 mg จะช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่บริเวณ Lumbar และ Hip ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการให้ยาหลอกในเพศหญิงที่มีหรือไม่มีโรคกระดูกพรุน ดังเช่นจากข้อมูลการศึกษา Long-term Intervention on Fractures with Tibolone (LIFT study) โดย Cummings และคณะในปี 2006 ที่ทำการศึกษาในหญิงสูงอายุที่มีโรคกระดูกพรุนที่มีอายุระหว่าง 60-85 ปี (อายุเฉลี่ย 68.3 ปี) พบว่า

การให้ Tibolone ในขนาดต่ำ คือ ขนาด 1.25 mg/d (ขนาดยาครึ่งหนึ่งของขนาดปกติที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน) สามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่บริเวณกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RH = 0.55; 95%CI 0.41 – 0.74, $p < 0.001$) และลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นนอกจากกระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกเช่นเดียวกัน (RH = 0.74; 95%CI 0.58-0.93, $p = 0.01$) และยังสามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม (invasive breast cancer) (RH = 0.32; 95%CI 0.13-0.80, $p = 0.02$) และลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) (RH = 0.31; 95%CI 0.10-0.96, $P=0.04$) โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจโคโรนารี (coronary heart disease) หรือการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกแต่อย่างไรก็ตาม การศึกษา LIFT นี้ได้ถูกยุติการศึกษาไปก่อนระยะเวลาที่กำหนด โดยมีระยะเวลาการติดตามผลการรักษาเฉลี่ย 34 เดือน เนื่องจากพบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Tibolone พบความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดสมองแตก (stroke) เพิ่มมากขึ้น (RH = 2.19; 95%CI 1.14-4.23, $P = 0.02$) [23]



บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษา (Study design)

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review)

ขอบเขตของการศึกษา

การศึกษานี้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในงานวิจัยรูปแบบ Randomized Controlled Trials (RCTs) ที่เป็นการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มที่มีใช้บิสฟอสโฟเนต ได้แก่ Denosumab, Raloxifene, Strontium, Teriparatide และ Tibolone ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน แบบให้ยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับ Calcium และ Vitamin D เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก หรือ Calcium และ Vitamin D ที่มีการวัดผลลัพธ์ของการศึกษา คือ อุบัติการณ์การของการเกิดกระดูกหัก 3 บริเวณ คือ สะโพก หรือ กระดูกสันหลัง หรือข้อมือ ความหนาแน่นของมวลกระดูกที่เปลี่ยนแปลง และอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events) โดยทำการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลต่างๆ ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูล จนถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2558

วิธีการศึกษา

- ฐานข้อมูลที่ใช้

การศึกษานี้ทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ภาษาอังกฤษจำนวน 2 ฐานข้อมูล ได้แก่ MEDLINE และ The Cochrane Library (CENTRAL) และสืบค้นจากฐานข้อมูลภาษาไทยจำนวน 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ ThaiLis, ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ (e-thesis) ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล และมหาวิทยาลัยเชียงใหม่โดยสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่ในฐานข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2558 และสืบค้นเพิ่มเติมโดยพิจารณาจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

- ขั้นตอนการสืบค้น

ทำการสืบค้นโดยแยกสืบค้นยาในกลุ่มที่มีใช้บิสฟอสโฟเนตที่ละรายการ ได้แก่ Denosumab, Raloxifene, Strontium, Teriparatide และ Tibolone

การสืบค้นจากฐานข้อมูลภาษาอังกฤษทำการสืบค้น โดยใช้หัวเรื่องทางการแพทย์ (MeSH term) และใช้ตัวกรอง (filter) ช่วยในการสืบค้น โดยในฐานข้อมูล MEDLINE ใช้ filter เป็น

Clinical trial, Controlled clinical trial, Randomized controlled trial, Human, English ส่วนในฐานข้อมูล The Cochrane library ใช้ตัวกรอง (filter) คือ trials การสืบค้นฐานข้อมูลภาษาไทยใช้ คำสืบค้น คือ กระดูกหัก กระดูกพรุน หญิงวัยหมดประจำเดือน และชื่อยาแต่ละรายการ คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นในแต่ละฐานข้อมูล แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รายละเอียดของฐานข้อมูลและคำสำคัญที่ใช้สืบค้น

ฐานข้อมูล	คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้น
1. Medline	((("Osteoporosis"[Mesh]) OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Fractures, Bone"[Mesh])) AND "ชื่อยาแต่ละรายการ") Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Humans; English
2. The Cochrane Library	((("Osteoporosis"[Mesh]) OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Fractures, Bone"[Mesh])) AND "ชื่อยาแต่ละรายการ") Filters: trials
3. ฐานข้อมูลภาษาไทย	กระดูกหัก กระดูกพรุน หญิงวัยหมดประจำเดือน ชื่อยาแต่ละรายการ

• การคัดเลือกงานวิจัย

ในการคัดเลือกงานวิจัย ผู้วิจัย 2 คน ทำการคัดเลือกงานวิจัยที่เกี่ยวข้องที่สืบค้นได้โดยจะพิจารณาจากชื่อเรื่อง (title) และบทคัดย่อ (abstract) เป็นอันดับแรก หลังจากนั้นได้สืบค้นบทความฉบับเต็ม (full-text article) ของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในเบื้องต้น และทำการคัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยที่กำหนดไว้โดยพิจารณาจากบทความฉบับเต็ม (full-text article) ซึ่งผู้วิจัยทั้ง 2 คนจะทำการคัดเลือกงานวิจัยแบบเป็นอิสระต่อกันและหากความเห็นของผู้วิจัยทั้งสองคนไม่ตรงกันจะขอข้อสรุปจากผู้วิจัยคนที่ 3

เกณฑ์คัดเลือกงานวิจัย

- เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1.1 เป็นงานวิจัยชนิด Randomized Controlled Trial

1.2 เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรค

กระดูกพรุน

1.3 เป็นงานวิจัยที่ศึกษาผลของการใช้ยา Denosumab หรือ Raloxifene หรือ Strontium หรือ Teriparatide หรือ Tibolone เปรียบเทียบกับ ยาหลอก และ/หรือการให้ Calcium ร่วมกับ Vitamin D

1.4 มีการวัดผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ อุบัติการณ์การหักของกระดูก และ/หรือร้อยละการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้น (percentage BMD change from baseline) ที่บริเวณต่าง ๆ คือ กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ และ/หรืออุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

- เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1.1 เป็นงานวิจัยที่ประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา

1.2 ไม่มีรายละเอียดของข้อมูลงานวิจัยที่นำมาใช้ทำวิเคราะห์ได้

- การประเมินคุณภาพของงานวิจัย

งานวิจัยที่ถูกคัดเลือกตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้จะถูกประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยผู้ประเมิน 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน หากผลการประเมินไม่ตรงกันจะใช้ผู้ประเมินคนที่ 3 เพื่อหาข้อสรุป

การประเมินงานวิจัยใช้เกณฑ์ของ Maastricht Amsterdam scale ซึ่งประกอบไปด้วย 11 หัวข้อในการประเมินความถูกต้องภายใน (internal validity) ของงานวิจัย โดยเป็นการตอบแบบประเมินว่า งานวิจัยชิ้นนั้น ๆ ได้มีการกระทำ (Yes) หรือ ไม่ได้กระทำ (No) หรือไม่แน่ใจรวมถึงการกระทำที่ไม่ชัดเจนหรือไม่ได้ให้ข้อมูล (Unsure) โดยในแต่ละหัวข้อหากงานวิจัยไม่มีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติจะได้ 1 คะแนน แต่ถ้างานวิจัยมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติจะได้ 0 คะแนน งานวิจัยที่ได้ 6 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพสูงมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติต่ำ โดยงานวิจัยที่ได้น้อยกว่า 6 คะแนนถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติสูง [93]

เกณฑ์การประเมินคุณภาพงานวิจัย Maastricht Amsterdam scale ประกอบด้วยข้อคำถาม ดังนี้

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?

- การสกัดข้อมูล

เมื่อผู้วิจัยทำการคัดเลือกงานวิจัยได้แล้วผู้วิจัยจะรวบรวมข้อมูลและ สกัดข้อมูลของแต่ละงานวิจัย (data extraction) ซึ่งข้อมูลที่สกัด ประกอบด้วย ปีที่ตีพิมพ์ สถานที่ทำการศึกษาลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง ขนาดยาที่ทำการศึกษากลุ่มเปรียบเทียบ ระยะเวลาที่ทำการศึกษา และการวัดผลลัพธ์

ในกรณีที่งานวิจัยมีการรายงานข้อมูลที่ไม่ครบถ้วน เช่น มีการแสดงผลเป็นกราฟแต่ไม่มีการรายงานตัวเลขของผลลัพธ์ที่ชัดเจน หรือ ผลการศึกษาเป็นข้อมูลรวมทั้งเพศชายและเพศหญิง เป็นต้น ผู้วิจัยจะทำการติดต่อผู้พิมพ์ของบทความงานวิจัยนั้น ๆ เพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อนำมาใช้ในการศึกษานี้

- การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกจะนำมาวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมทางสถิติ Review Manager (Revman) 5.3.5 โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. ทดสอบความแตกต่างกันของแต่ละงานวิจัย (Test of heterogeneity) โดยใช้สถิติ Q statistic กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) เท่ากับ 0.10 ร่วมกับการพิจารณาค่า I^2 โดยมีสูตรการคำนวณดังนี้

1.1 สูตรการคำนวณ Q statistic [94] คือ

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

เมื่อ i คือ งานวิจัยที่ i โดย i จะมีค่าตั้งแต่ 1 ถึง k

k คือ จำนวนงานวิจัยทั้งหมดที่ทำการศึกษา

w_i คือ ค่าถ่วงน้ำหนักสำหรับงานวิจัยที่ i

T_i คือ ค่าสถิติจากงานวิจัยที่ i

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

โดยกำหนดค่าสมมติฐาน คือ

H_0 : ค่าพารามิเตอร์ของผลจากงานวิจัยต่าง ๆ ไม่มีความแตกต่างกัน

H_1 : มีค่าพารามิเตอร์ของผลจากงานวิจัยอย่างน้อยหนึ่งงานวิจัยที่แตกต่างจากค่าพารามิเตอร์ของผลจากงานวิจัยอื่น

1.2 สูตรการคำนวณค่า I^2 [94] 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 [95]

0% : no heterogeneity

25%: low heterogeneity

50%: moderate heterogeneity

75%: high heterogeneity

โดยหากค่า I^2 มีค่าตั้งแต่ 25% เป็นต้นไปจะถือว่าแต่ละงานวิจัยมีความแตกต่างกัน

2. รวมผลการวิจัย (Pooled result)

ในการรวมผลการวิจัย จะเลือกใช้แบบจำลองทางสถิติในการรวมผลการวิจัยโดยพิจารณาความแตกต่างกันของงานวิจัย หากผลการทดสอบความแตกต่างกัน (Test of heterogeneity) พบว่า งานวิจัยมีความแตกต่างกัน (ค่า $I^2 > 25\%$) จะวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้แบบจำลองสุ่ม (Random effect model) แต่หากงานวิจัยไม่มีความแตกต่างกัน (ค่า $I^2 \leq 25\%$) จะวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้แบบจำลองคงที่ (Fixed effect model) [95] กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$

โดยค่าสถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูลจะแบ่งตามผลลัพธ์ของการศึกษา ดังนี้

2.1 ผลลัพธ์ของการศึกษาที่เป็นข้อมูลสองกลุ่ม (binary data) เช่น อุบัติการณ์การหักของกระดูกที่ตำแหน่งต่าง ๆ และอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จะแสดงผลการศึกษาโดยใช้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk; RR) ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และแสดงผลเป็นรูปกราฟ forest plot

สูตรการคำนวณค่า Relative risk [96] คือ

$$\begin{aligned} \text{Relative risk (RR)} &= P_1/P_0 \\ &= [a(c+d)] / [c(a+b)] \end{aligned}$$

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

2.2 ผลลัพธ์ของการศึกษาที่เป็นค่าต่อเนื่อง คือ ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้น (percentage BMD change from baseline) ที่ตำแหน่งต่าง ๆ แสดงผลโดยใช้ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่าง 2 กลุ่ม หรือ mean difference (MD) ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และแสดงผลเป็นรูปกราฟ forest plot

mean difference (MD) หาได้จาก [96]

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

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

3. ทดสอบ Publication bias

ทำการวิเคราะห์หา publication bias ของการศึกษาต่าง ๆ โดยใช้ funnel plot [97]



บทที่ 4 ผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) โดยเป็นสืบค้นงานวิจัยรูปแบบ Randomized Controlled Trials (RCTs) ที่มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาในกลุ่มที่มีโซบิฟอสโฟเนต แบบให้เป็นยาเดี่ยว หรือให้ร่วมกับ Calcium และ Vitamin D เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก หรือ Calcium และ Vitamin D ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน แบ่งการนำเสนอผลการศึกษาเป็น 2 ส่วนหลัก ดังนี้

ส่วนที่ 1: ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ประกอบด้วย

- 1.1 ผลการสืบค้นข้อมูล
- 1.2 ผลประเมินคุณภาพงานวิจัย
- 1.3 คุณลักษณะของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก

ส่วนที่ 2: ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ประกอบด้วย

- 2.1 ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก 3 บริเวณ ได้แก่ กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูกข้อมือ จำแนกตามยาแต่ละรายการ
- 2.2 ประสิทธิภาพต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก จำแนกตามยาแต่ละรายการ
- 2.3 ความปลอดภัยด้านการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events) จำแนกตามยาแต่ละรายการ

ส่วนที่ 1 : ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review)

1. ผลการสืบค้นข้อมูล

ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูลต่าง ๆ สามารถสรุปผลได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่าง ๆ

ฐานข้อมูล	จำนวนการศึกษาที่พบ
ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ภาษาอังกฤษ	883
ฐานข้อมูลภาษาไทย	0
เอกสารอ้างอิง และบรรณานุกรม	19
รวม	902

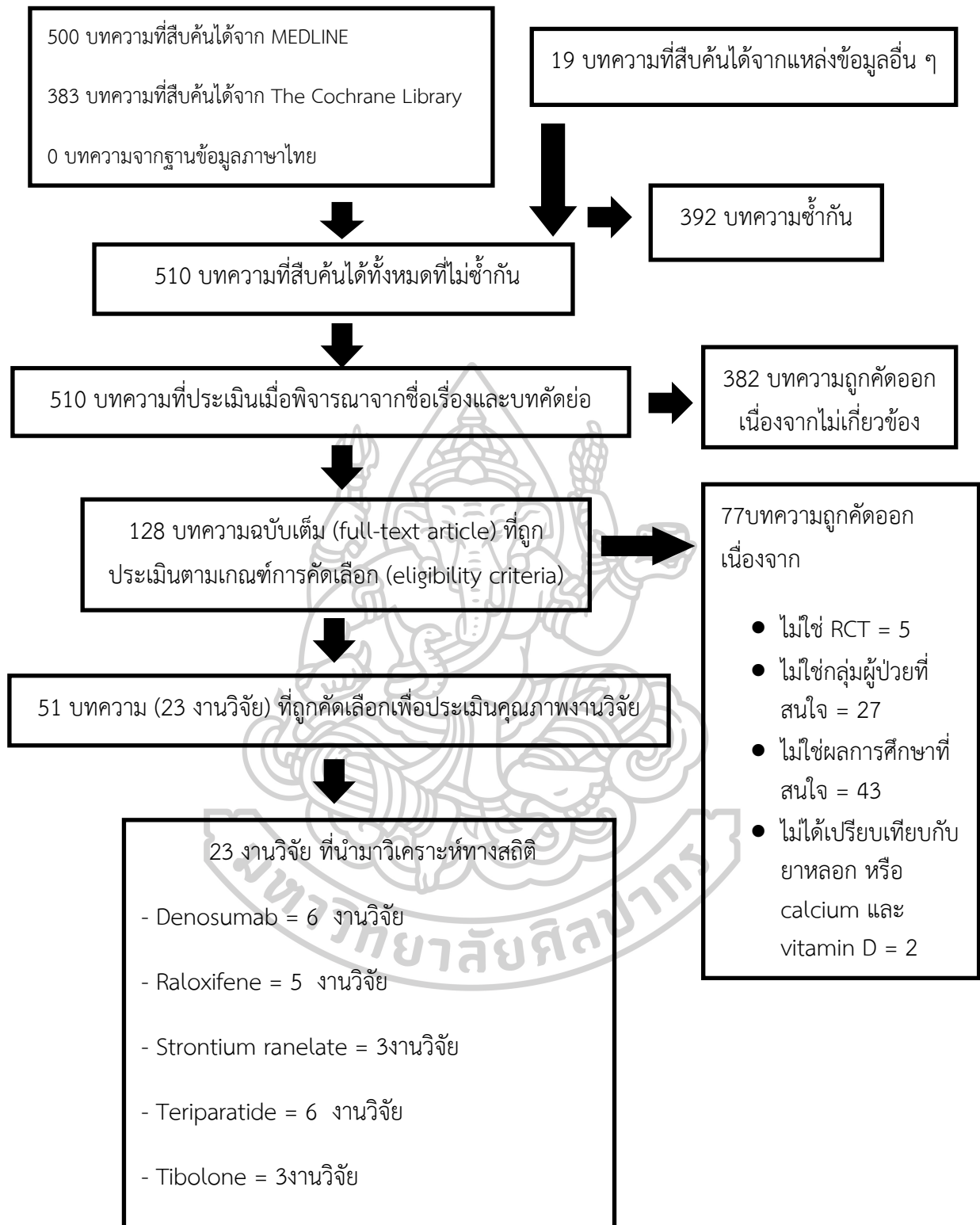
1.1 ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ภาษาอังกฤษพบการศึกษาทั้งสิ้น 883 บทความ จำแนกเป็นฐานข้อมูล Medline จำนวน 500 บทความ และฐานข้อมูล The Cochrane Library จำนวน 383 บทความ แต่ไม่พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องจากการสืบค้นจากฐานข้อมูลภาษาไทย

1.2 ผลการสืบค้นข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

พบการศึกษาทั้งสิ้น 19 บทความ จากเอกสารอ้างอิงของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องที่ได้จากการสืบค้น

จำนวนการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้จากทุกแหล่งข้อมูล คือ 902 บทความ การศึกษาบางส่วนที่ซ้ำกันคัดออกโดยใช้โปรแกรม Endnote X7 พบบทความที่ถูกคัดออกเนื่องจากบทความมีความซ้ำซ้อนกันจำนวน 392 บทความ เหลือเป็นบทความที่สืบค้นได้โดยไม่ซ้ำกันจำนวน 510 บทความ นำมาคัดกรองด้วยการพิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ มีบทความที่ถูกคัดออกเนื่องจากไม่เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษาจำนวน 382 บทความ เหลือเป็นบทความที่ถูกนำไปสืบค้นหาบทความฉบับเต็ม (full-text article) และพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือก จำนวน 128 บทความ ได้บทความที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเพื่อประเมินคุณภาพงานวิจัยจำนวน 51 บทความ ซึ่งจัดเป็น 23 งานวิจัย โดยขั้นตอนต่าง ๆ ที่แสดงผลการสืบค้นและการคัดเลือกบทความ แสดงดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงภาพสรุปผลการสืบค้นและการคัดกรองบทความการศึกษาทั้งหมด

2. ผลประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวนทั้งสิ้น 23 งานวิจัย ด้วย Maastricht Amsterdam scale พบว่า มีงานวิจัยที่มีคุณภาพสูง (high quality) ซึ่งมีคะแนนการประเมินคุณภาพตั้งแต่ 6 คะแนนขึ้นไป จำนวน 22 งานวิจัย คิดเป็นร้อยละ 98.04 การศึกษาส่วนใหญ่มีคะแนนการประเมินคุณภาพอยู่ในระดับ 7 คะแนน และมี 1 การศึกษาที่มีคะแนนประเมินอยู่ในระดับ 10 คะแนน มีเพียง 1 งานวิจัย คิดเป็นร้อยละ 1.96 ที่มีคะแนนประเมินคุณภาพงานวิจัยอยู่ในระดับต่ำ โดยมีคะแนนประเมินคือ 5 คะแนน โดยการศึกษาที่ถูกคัดเลือกส่วนใหญ่มีการสุ่มกลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสม (randomization) ร้อยละ 82.61 (19/23) มีปิดบังการจัดสรร (allocation concealment) ร้อยละ 43.48 (10/23) มีการปกปิดผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 82.61 (19/23) และมีการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ intention-to-treat ร้อยละ 65.22 (15/23) มีเพียง 1 งานวิจัย (ร้อยละ 4.35) ที่มีการระบุนายละเอียดเกี่ยวกับการให้สิ่งทดลองร่วม (co-interventions avoided or similar) รายละเอียดของผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยแต่ละงานวิจัยแสดงในภาคผนวก ก

3. คุณลักษณะของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก

จากงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้จำนวน 23 งานวิจัยพบว่าเป็นงานวิจัยที่ถูกตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998 ถึง ค.ศ. 2014 กลุ่มตัวอย่างเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน มีอายุตั้งแต่ 45-95 ปี มีทั้งผู้ที่เคยหรือไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน เป็นการศึกษาเปรียบเทียบกับ การให้ยาหลอก ร้อยละ 91.30 (21/23) มีเพียง 2 งานวิจัย (ร้อยละ 8.70) ที่เปรียบเทียบกับ การให้แคลเซียมหรือวิตามินดี โดยทำการศึกษาในประเทศแถบทวีปอเมริกาเหนือ ละตินอเมริกา ยุโรป และเอเชีย ทั้งนี้มี 2 งานวิจัยที่มีข้อมูลระบุว่ากลุ่มตัวอย่างเป็นชาวผิวขาว (Caucasian) และ 5 งานวิจัยมีกลุ่มตัวอย่างเป็นชาวญี่ปุ่น การศึกษาส่วนใหญ่มีระยะเวลาการศึกษาอยู่ในช่วง 1 ปี ถึง 3 ปี ทั้งนี้การศึกษาที่สืบค้นได้จะมีบางการศึกษาเป็นการศึกษาต่อเนื่องจากงานวิจัยหลัก (Landmark trial) เช่น เป็นการศึกษาแบบกลุ่มย่อย (subgroup study) หรือ มีระยะเวลาการศึกษาที่ยาวนานขึ้น (extended study) คุณลักษณะทั่วไป (Characteristic) ของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก แสดงในตารางที่ 4 และ รายละเอียดคุณลักษณะของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก แสดงในตารางที่ 5

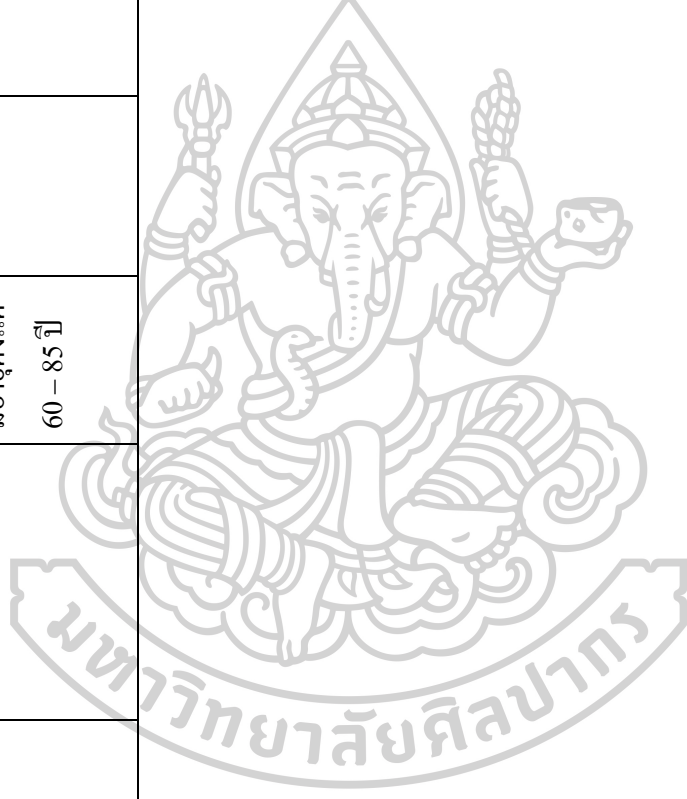
ตารางที่ 4 คุณลักษณะทั่วไป (Basic Characteristic) ของงานวิจัยที่ถูกต้องเลือก จำแนกตามยาแต่ละรายการ

งานวิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	พื้นที่ (Setting) ที่ทำการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยา	กลุ่มเปรียบเทียบ	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลลัพธ์
<p>- Denosumab</p> <p>6 งานวิจัย (14 บทความ)</p> <p>1. DIRECT trial: Nakamura 2014 [98]</p> <p>2. Nakamura 2012-a [99]</p> <p>3. Seeman 2010 [100]</p> <p>4. FREEDOM trial: Cummings 2009 [101]</p> <p>(Boonen 2011 [102], Austin 2012 [103], McClung 2012 [104], Watts 2012 [105], Simon 2013 [106], Palacios 2015 [107])</p> <p>5. Bone 2008 [108]</p> <p>6. McClung 2006 [109], (Lewiecki 2007 [110], Miller 2008 [111])</p>	<p>ค.ศ. 2006 - 2015</p>	<p>- International multicenter study: Argentina, Australia, Canada, France, Latin America, North America, New Zealand, the United States, Western Europe, Eastern Europe: 4 งานวิจัย</p> <p>- Japan: 2 งานวิจัย</p>	<p>หญิงวัยหมดประจำเดือน มีอายุตั้งแต่ 50 – 90 ปี</p>	<p>Denosumab 60 mg SC ทุก 6 mo.</p>	<p>Placebo: 6 งานวิจัย</p>	<p>1 – 2 ปี</p>	<p>- Fracture: 4 งานวิจัย</p> <p>- BMD (Percentage change from baseline): 6 งานวิจัย</p> <p>- Adverse events: 6 งานวิจัย</p>
<p>- Raloxifene</p>	<p>ค.ศ.</p>	<p>- International,</p>	<p>หญิงวัย</p>	<p>Raloxifene</p>	<p>Placebo: 4</p>	<p>1 – 3 ปี</p>	<p>- Fracture: 3 งานวิจัย</p>

งานวิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	พื้นที่ (Setting) ที่ทำการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยา	กลุ่มเปรียบเทียบ	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลลัพธ์
5 งานวิจัย (17 บทความ) 1. Johnell 2009 [112] 2. Morri 2003 [113] 3. MORE Trial: Etinger 1999[114] (Barrett-Connor 2002 [115], Delmas 2002 [116], Maricic 2002 [117], Delmas 2003 [118], Kanis 2003 [119], Grady 2004 [120], Keech 2005 [121], , Martino 2005 [122], Qu 2005 [123], Siris 2005 [124], Walsh 2005 [125], Sontag 2010 [126]) 4. Meunier 1999 [127] 5. Lufkin 1998 [128]	1998 - 2010	Multicenter study: Australia, Belgium, Canada, Italy, Mexico, South Africa, Spain, Sweden, the United States: 3 งานวิจัย - Multicenter study: France: 1 งานวิจัย, Japan : 1 งานวิจัย	หมดประจำเดือน มีอายุตั้งแต่ 45-75 ปี	60, 120, 150 mg/d	งานวิจัย, Calcium+ Vitamin D: 1 งานวิจัย		- BMD (Percentage change from baseline): 5งานวิจัย - Adverse events: 5 งานวิจัย
Strontium ranelate 3 งานวิจัย (7 บทความ) 1. TROPOS trial: Reginster 2005 [72], (Seeman 2006 [129], Reginster 2008 [130]) 2. SOTI trial: Meunier 2004 [131]	ค.ศ. 2002 - 2009	- Multicenter: Australia, European countries: 3 งานวิจัย	หญิงวัยหมดประจำเดือน มีอายุตั้งแต่ 45-78 ปี	Strontium ranelate 2 g/d	Placebo tablet, powder: 3 งานวิจัย	3-5 ปี	- Fracture 2 งานวิจัย - BMD (Percentage change from baseline) 3งานวิจัย - Adverse events: 3

งานวิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	พื้นที่ (Setting) ที่ทำการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยา	กลุ่มเปรียบเทียบ	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลลัพธ์
(Seeman 2006 [129], Roux 2008 [132], Meunier 2009 [133]) 3. STATOS trial: Meunier 2002 [134]							งานวิจัย
-Teriparatide 6 งานวิจัย (9 บทความ) 1. TOWER trial: Nakamura 2012-b [135] (Ito 2014 [136], Tanaka 2014 [137]) 2. Cosman 2010 [138] 3. Miyauchi 2010 [139] 4. Miyauchi 2008 [140] 5. Sethi 2008 [141] 6. Fracture Prevention Trial (FPT): Neer 2001 [80] (Krege 2012 [142])	ค.ศ. 2001 - 2014	- Multicenter: Argentina, Mexico, the United States , 17 ประเทศ (ไม่ระบุ): 2 งานวิจัย - Multicenter: India: 1 งานวิจัย, Japan: 3 งานวิจัย	หญิงวัย หมด ประจำเดือน มีอายุตั้งแต่ 45 – 95 ปี	Teriparatide injection 20, 40 µg/d, 56.5 µg/wk SC	Placebo injection, patch จำนวน 5 งานวิจัย, Calcium+ Vitamin D: 1 งานวิจัย	6 เดือน – 2 ปี	- Fracture: 3 งานวิจัย - BMD (Percentage change from baseline): 6 งานวิจัย - Adverse events: 6 งานวิจัย
- Tibolone 3 งานวิจัย (4 บทความ) 1. LIFT study: Cummings 2008 [143]	ค.ศ. 1998 - 2008	- Nijmegen, Finland, United Kingdom จำนวน 3 งานวิจัย	หญิงวัย หมด ประจำเดือน	Tibolone 1.25 mg/d, 2.5 mg/d	Placebo	2 ปี - 2 ปี 10 เดือน	- Fracture: 1 งานวิจัย - BMD (Percentage change from

งานวิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	พื้นที่ (Setting) ที่ทำการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยา	กลุ่มเปรียบเทียบ	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลลัพธ์
1. Eftinger 2008 [144] 2. Pavlov 1999 [145] 3. Studd 1998 [146]			มีอายุตั้งแต่ 60 – 85 ปี				baseline): 3 งานวิจัย - Adverse events: 3 งานวิจัย



ตารางที่ 5 รายละเอียดคุณลักษณะของงานวิจัยที่ถูกคัดเลือก

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้ทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
งานวิจัยที่ทำการศึกษาในยา Denosumab								
Nakamura 2014; [DIRECT trial] [98]	RCT	[DIRECT trial] เพศชายและหญิง วัยหมดประจำเดือน ชาวญี่ปุ่น อายุ 50 ปี ขึ้นไปที่เคยมีกระดูก สันหลังหัก 1 ถึง 4 แห่ง ร่วมกับมี Lumbar spine BMD T-score = -1.7 หรือ มี Total Hip BMD T-score = -1.6 จำนวน 1,262 ราย ถูกสุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ ได้รับ Raloxifene 60 mg จำนวน 500	24 เดือน	Denosumab 60 mg (double- blinded), Alendronate 35 mg (open-label)	Placebo	วัดอุบัติการณ์ การเกิด new, worsening vertebral fracture และ อุบัติการณ์การ เกิด new vertebral fracture, non vertebral fracture, Lumbar spine BMD, Total hip BMD, Femoral neck BMD, Distal	ผลการศึกษาที่ 24 เดือน อุบัติการณ์การเกิด new, worsening vertebral fracture ในเพศหญิง : พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab มีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักบริเวณดังกล่าวลดลง ร้อยละ 63.2 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR=0.368, 95%CI 0.207-0.653; p<0.004) อุบัติการณ์การเกิด new vertebral fracture ในเพศหญิง : พบความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักบริเวณดังกล่าว ลดลงร้อยละ 72.6 ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR=0.274, 95%CI 0.136-0.553; p = 0.001) ค่าการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกทั้งในกลุ่มตัวอย่างเพศชายและเพศหญิงที่ Lumbar spine พบว่า ร้อยละของความหนาแน่นมวลกระดูกที่ 24 เดือนมีค่าเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab ร้อยละ 9.1 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 0.1 ตามลำดับ ในตำแหน่ง Total Hip มีค่าเปลี่ยนแปลงจาก baseline 4.6 % ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab	คุณภาพงานวิจัย (5 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
		<p>ราย (เป็นเพศหญิง จำนวน 449 ราย) กลุ่มที่ได้รับยา Alendronate 35 mg จำนวน 251 ราย (เพศหญิง 230 ราย) และกลุ่มควบคุม คือ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 511 ราย (เพศหญิง 495 ราย)</p>			<p>1/3 radius, Bone turnover markers (BTMs)</p>	<p>และ -1.1% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่า Femoral neck BMD กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเปลี่ยนแปลง 4.0% และ 1.1% ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ ผลการศึกษาที่ 24 เดือน ไม่พบความแตกต่างในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งในเพศชายและเพศหญิงระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้งนี้อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สนใจและชนิดรุนแรงที่พบการรายงาน ได้แก่ การเกิด Hypercalcemia, bacterial cellulitis, infection, eczema, malignant or unspecified tumors, hypersensitivity, cardiovascular disorder ที่เกิดในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งนี้ อาการไม่พึงประสงค์ที่มีการรายงานมากที่สุด คือ การเกิด Nasopharyngitis พบได้ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab ร้อยละ 44.4 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 42.2 การเกิด Cystitis พบอุบัติการณ์ร้อยละ 5.9 และร้อยละ 6.0 ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ แต่ทั้งนี้ในการศึกษาไม่พบอุบัติการณ์การเกิด Osteonecrosis of</p>		

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Nakamura 2012-a [99]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนชาวญี่ปุ่น อายุไม่เกิน 80 ปี ที่เป็นโรคกระดูกพรุน คือ L1-L14 Lumbar spine BMD T-score = -2.5 ถึง -4.0 และ -2.5 ถึง -3.5 ที่ Total Hip หรือ Femoral neck จำนวน 226 ราย ถูกสุ่มเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ Denosumab 14 mg, 60 mg, 100 mg จำนวน 57, 56 และ 56 รายตามลำดับ และกลุ่มควบคุมที่	12 เดือน	Denosumab 14, 60, 100 mg	Placebo	Bone mineral density (BMD), Bone turnover markers (BTMs) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Events)	the Jaw (ONJ) ในกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม จากกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้นจำนวน 226 ราย มีผู้ตอบนกรบการศึกษาจำนวน 195 ราย ผลการศึกษาพบว่าที่ 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับ Denosumab ขนาด 14 mg มีค่าความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (baseline) = 3.29% ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab ขนาด 60 mg มีค่าเปลี่ยนแปลง 3.09% และ 3.74% ในขนาด 100 mg ซึ่งค่า BMD ที่เปลี่ยนแปลงนี้มีความแตกต่างจากกลุ่มที่รับประทานหลอกซึ่งวัดได้ = -0.54% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)	คุณภาพสูง (6 คะแนน)
							อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั่วไป ระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างกัน เช่นเดียวกับอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (Serious Adverse Events) ที่พบว่าทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงซึ่งกัน โดยอาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบได้มากที่สุด คือ การติดเชื้อ โดยพบได้ร้อยละ 56.6 ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab ขนาด 14 mg ร้อยละ 56.6 และร้อยละ 56.9 ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab ในขนาด 60 mg และ 100 mg ตามลำดับ ส่วน	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Seeman 2010 [100]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 50-70 ปี มี Lumbar spine หรือ Total Hip BMD T-score อยู่ในช่วง -2 และ -3 จำนวน 247 ราย ถูกสุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก จำนวน 82 ราย กลุ่มที่ได้รับ Denosumab 60 mg q 6 mo. จำนวน 83 ราย และกลุ่มที่ได้รับ Alenronate จำนวน	12 เดือน	Denosumab 60 mg q 6 mo.	Placebo	ค่า Total vBMD ของ cortical และ trabecular ที่ตำแหน่ง radius และ tibia, อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และกลุ่มทดลองมีรายงานการเกิดที่ใกล้เคียงกัน	กลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 51.9% ทั้งนี้ในการศึกษานี้ไม่พบอุบัติการณ์การเกิด Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)	คุณภาพสูง (6 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Cummings 2009; [FREEDOM trial]	RCT	82 ราย	3 ปี	Denosumab 60 mg inj. SC (supplement : Calcium และ Vitamin D. ตามระดับ Vitamin D ในเลือด)	Placebo (supplement : Calcium และ Vitamin D. ตามระดับ Vitamin D ในเลือด)	- cumulative incidence at Vertebral fracture, Hip fracture (RR, HR) (RR=0.60, p=0.04)	- ยาสามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 68 แตกต่างกับการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.32, p<0.001)	คุณภาพสูง (7 คะแนน)
M trial] [101], Austin 2012 [103], Boonen 2011 [102], McClung 2012 [104], Palacios 2015 [107], Watts 2012 [105], Simon 2013 [106]		มีมวลกระดูกสันหลัง หรือมวลกระดูกสะโพก (Lumbar spine, Total Hip) < - 2.5 แต่ไม่ต่ำกว่า -4.0 จำนวน 7,808 คน ถูกสุ่มตามลำดับอายุ 5 ช่วงแบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 3,906 คน และกลุ่มควบคุม 3,902 คน				- ยาสามารถป้องกันการเกิดกระดูกสะโพกหักได้ร้อยละ 40 แตกต่างกับการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.60, p=0.04)	- ยาสามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 68 แตกต่างกับการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.32, p<0.001)	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การใช้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Bone 2008 [108]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีค่า Lumbar spine BMD T-score ระหว่าง -1 ถึง -2.5 ถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มทดลองซึ่งได้รับ Denosumab 60 mg q 6 mo, จำนวน 166 ราย และกลุ่มควบคุมที่ได้รับ ยาหลอก จำนวน 166 ราย	24 เดือน	Denosumab 60 mg q 6 mo.	Placebo	primary endpoint : ค่าความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine ที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้น	จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 332 รายมีกลุ่มตัวอย่างที่อยู่จนครบการศึกษา 24 เดือนคิดเป็นร้อยละ 68 BMD : ผลการศึกษาที่ 24 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Denosumab มี BMD ที่ตำแหน่ง Lumbar spine จาก baseline เพิ่มขึ้น 6.5% (95%CI 5.8-7.2) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่าลดลงจาก baseline -0.6% (95%CI -1.2-0.1) ซึ่งทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Denosumab มีค่า BMD เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วตั้งแต่ช่วง 1 เดือนแรกของการศึกษา	คุณภาพสูง (6 คะแนน)
						secondary endpoint : ค่า BMD ที่ตำแหน่ง Total Hip, Femoral neck, 1/3 radius, Total	ผลของการเปลี่ยนแปลงของ Total Hip BMD, Femoral neck BMD ที่ 24 เดือน พบว่าค่า Total Hip BMD ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab มีค่าเพิ่มขึ้นจาก baseline 3.4% (95%CI 3.0-3.7) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าลดลง -1.1% (95%CI -1.5-0.8) สำหรับที่ตำแหน่ง Femoral neck ค่า BMD ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab เพิ่มขึ้นจาก baseline 2.8% (95%CI 2.3-3.3) และมีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก -0.9% (95%CI -1.4- -0.3)	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
						body ที่เปลี่ยนแปลงไปจาก baseline	<p>baseline > 0% มีสัดส่วนร้อยละ 96 ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และร้อยละ 39 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p<0.0001) เช่นเดียวกับที่ Total Hip พบสัดส่วนร้อยละ 96 ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และ ร้อยละ 31 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก</p> <p>Clinical fracture : การเกิด Clinical fracture พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 7 ราย (4%) และ 2 รายในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab (1%) ทั้งนี้ Clinical fracture ที่เกิดขึ้นพบว่าเกิดที่ nonvertebral fracture เป็นส่วนใหญ่ ในส่วนของ การเกิด new vertebral fracture นั้นพบในระหว่างการศึกษาร้อยละ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก</p> <p>Adverse events : อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่มีความแตกต่างกัน อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบบมากที่สุดคือ Athralgia, nasopharyngitis, back pain ทั้งนี้ อาการ sore throat พบในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการ streptococcal infection พบจำนวน 1 รายในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งไม่มี</p>	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
							<p>ความแตกต่างกัน ทางด้านการรายงานการเกิดผื่น พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Denosumab พบรายงานการเกิดผื่นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก</p> <p>อาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (serious adverse events) พบการรายงานในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab จำนวน 18 ราย (11%) และ 9 ราย (5.5%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนี้ในส่วนของอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่รุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้น พบจำนวน 8 รายในกลุ่ม Denosumab และ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการติดเชื้อที่พบเป็นลักษณะโรคติดเชื้อทั่วไปที่พบได้ในกลุ่มประชากร ได้แก่ pneumonia, diverticulitis, appendicitis, sepsis, pveonephritis, urinary tract infection และ cellulitis พบในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab ส่วน lobar pneumonia พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ทั้งนี้ไม่พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infections)</p> <p>พบรายงานการเกิด neoplasm ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab 4 ราย ได้แก่ breast cancer in situ, mycosis fungoides, ovarian cancer และ uterine cancer ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบ 1 ราย</p>	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การใช้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
McClung 2006 [109], Lewiecki 2007 [110], Miller 2008 [111]	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 รายถูกสุ่มเป็น 9 กลุ่ม โดยมี 8 กลุ่มเป็นการทดลองแบบ double blinded และอีก 1 กลุ่มเป็นแบบ open label - <u>Double-blinded group</u> ได้แก่	12 เดือน [Extended study : 2 ปี [110], 4 ปี [111]]	3 month regimen : Denosumab 6, 14, 30 mg หรือ 6 month regimen : Denosumab 14, 60, 100, 210 mg หรือ Alendronate 70 mg (open label)	Placebo	ร้อยละที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (baseline) ของ Lumbar spine BMD	คือ B cell lymphoma ผลการศึกษาที่ 12 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab พบว่ากลุ่มทดลอง มีค่า Lumbar spine BMD แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ มีค่าเพิ่มขึ้นจาก 0.3% เป็น 6.7% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งพบว่า มีค่าลดลง = -0.8% (p<0.001) รวมถึงมีค่า Total Hip BMD เพิ่มขึ้นจาก 1.9% เป็น 3.6% ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเปลี่ยนแปลงลดลง คือ = -0.6% ซึ่งทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) ในกลุ่มที่ได้รับ Denosumab ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับ Denosumab ขนาด 14 mg ทุก 6 เดือนมีค่า Total Hip BMD เพิ่มขึ้นจาก 0.6% เป็น 2.8% ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่าลดลง = -0.2% (p<0.001) ผลการศึกษาที่ 1 เดือน ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Denosumab ขนาด 14 mg, 30 mg ทุก 3 เดือน และ Denosumab ขนาด 60 mg ทุก 6 เดือน พบว่าค่า Lumbar spine BMD และ Total Hip BMD ในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมี	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
		<p>กลุ่มที่ได้รับ Denosumab ขนาดต่าง ๆ ทุก 3 เดือน จำนวน 3 กลุ่ม คือ Denosumab 6, 14, 30 mg q 3 mo. จำนวน 44, 44 และ 41 รายตามลำดับ</p> <p>กลุ่มที่ได้รับ Denosumab ขนาดต่าง ๆ ทุก 6 เดือน จำนวน 4 กลุ่ม คือ Denosumab 14, 60, 100, 210 mg q 6 mo. จำนวน 54, 47, 42, 47 รายตามลำดับ</p> <p>และ กลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาหลอก</p>				<p>นัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งนี้พบว่า ขนาดยา Denosumab ที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุดในกลุ่มที่ได้รับยาทุก 3 เดือน คือ ขนาด 30 mg และในการได้รับยาทุก 6 เดือน คือ ขนาด 60 mg ในขณะที่ขนาดยาที่สูงกว่านี้ในการศึกษานี้พบว่าไม่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในการเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูก เช่นเดียวกับการได้รับในขนาด 14 mg</p> <p>ไม่พบความแตกต่างในการรายงานอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งกลุ่มที่ได้รับ Denosumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก</p>		

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
		จำนวน 46 ราย - open label คือ กลุ่มที่ได้รับ Alendronate 70 mg จำนวน 47 ราย						
งานวิจัยที่ทำการศึกษาในยา Raloxifene								
Johnell 2009 [112]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป และมีค่า FN BMD > 2.0 โดยจะเคยมีประวัติการเกิดกระดูกสันหลังหักหรือไม่ก็ได้ จำนวน 331 รายถูกสุ่มแบ่งเป็น 4 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยา	1 ปี	Raloxifene 60 mg or Alendronate 10 mg or Raloxifene 60 mg + Alendronate 10 mg	Placebo	วัดการเปลี่ยนแปลงของ Lumbar spine BMD และ Femoral neck BMD	จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 331 รายมีเพียง 274 ราย (82.8%) ที่อยู่จนครบการศึกษา ผลการศึกษาที่ 1 ปี พบว่า Lumbar spine BMD และ Femoral neck BMD ของกลุ่มทดลองมีค่าเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้น (baseline) และมีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Lumbar spine BMD กลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 60 mg มีค่าเพิ่ม BMD เพิ่มขึ้นจาก baseline = 2.1% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเปลี่ยนแปลง -0.004% จากค่า baseline ในส่วนของการเปลี่ยนแปลงของ Femoral neck BMD พบว่า	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Morii 2003 [113]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนชายฉึ่ง 82 ราย กลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 60 mg จำนวน 82 ราย กลุ่มที่ได้รับ Alendronate จำนวน 83 ราย และกลุ่มที่ได้รับทั้ง Raloxifene 60 mg และ Alendronate จำนวน 84 ราย	52 สัปดาห์	Raloxifene 60 mg, 120 mg (supplement calcium 500 mg + Vitamin D ₃)	Placebo (identically appearing tablets)	วัดค่าความหนาแน่นมวลกระดูกสันหลังบริเวณตำแหน่ง L2 – L4 ที่ตอนเริ่มต้น, 24	จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 284 ราย มีผู้ออกไประหว่างการศึกษาร้อยละ 93 ของกลุ่มตัวอย่างให้ความร่วมมือในการใช้ยามากกว่าร้อยละ 90 - ที่ 24 สัปดาห์ของการศึกษาพบ ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นมวลกระดูกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene พงสองกลุ่ม (p < 0.001) - ที่ 52 สัปดาห์ของการศึกษา กลุ่มที่ได้รับยา Raloxifene 60	คุณภาพสูง (8 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
		กระดูกสันหลังตำแหน่ง L2 – L4 (BMD – Tscore) น้อยกว่า -2.5 SDs และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนตามเกณฑ์การรักษายของประเทศไทยในจำนวน 284 ราย กลุ่มตัวอย่างได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ - กลุ่มควบคุม ได้รับยาหลอก จำนวน 2 เม็ดจำนวน 97 ราย - กลุ่มทดลอง (Raloxifene 60 mg)	200 IU)	เปรียบเทียบ	สัปดาห์, 40 สัปดาห์ และ 52 สัปดาห์ของการรักษา	มีค่าความหนาแน่นเนื้อกระดูกเพิ่มขึ้น ร้อยละ 3.5 และกลุ่มที่ได้รับยา Raloxifene 120 mg มีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.9 ซึ่งมีความแตกต่างจากค่าเริ่มต้นและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) - ระหว่างทำการรักษาพบการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ใน กลุ่มตัวอย่าง จำนวน 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา Raloxifene 120 mg แต่ไม่พบอุบัติการณ์ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 60 mg - ทางด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันของสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ($p = 0.851$) ทั้งนี้พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยจำนวน 105 ราย เป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 33 ราย กลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 60 mg 32 ราย และกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 120 mg จำนวน 40 ราย ($p = 0.444$) นอกจากนี้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 18 รายที่ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พบในกลุ่มควบคุมจำนวน 3 ราย กลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 60 mg จำนวน 7 ราย และในกลุ่มที่ได้รับ		

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
		ได้รับยาหลอก 1 เม็ดร่วมกับ Raloxifene 60 mg 1 เม็ด จำนวน 92 ราย - กลุ่มทดลอง (Raloxifene 120 mg) ได้รับยา Raloxifene 60 mg จำนวน 2 เม็ด จำนวน 95 ราย กลุ่มตัวอย่างจะได้รับ calcium 500 mg และ Vitamin D ₃ 200 IU ทุกวัน					Raloxifene 120 mg จำนวน 8 ราย (p = 0.264) - ไม่พบความแตกต่างระหว่างอุบัติการณ์การเกิดอาการหน้าแดง (hot flushes) ตะคริวบริเวณขา (leg cramps) และอาการปวดบริเวณหน้าอก (breast pain) หรือเลือดออกบริเวณช่องคลอด (vaginal bleeding) ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene ทั้งสองกลุ่มและกลุ่มควบคุม (p > 0.05) - ในการศึกษาไม่พบรายงานการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thrombo embolism) และไม่พบความแตกต่างของการเกิดอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงอื่น	
Etinger 1999; [MORE trial] [114],	RCT	[MORE trial] หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน	3 ปี [Extended study : 4 ปี] [115,	Raloxifene 60 mg, 120mg (supplement	Placebo (supplement : Calcium + Vit.D)	- primary endpoint : incidence vertebral	- Raloxifene ขนาด 60 mg สามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 0.7, 95%CI 0.5-0.8) - Raloxifene ขนาด 120 mg สามารถป้องกันการเกิดกระดูก	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Barrett-Connor 2002 [115], Delmas 2002 [116], Delmas 2003 [118], Grady 2004 [120], Kanis 2003 [119], Keech 2005 [121], Maricic 2002 [117], Martino 2005 [122], Qu 2005		โดยมีมวลกระดูกสันหลังหรือกระดูกคอสะโพก(lumbar spine or Femoral neck BMD) \leq -2.5 และ/หรือเคยมีการหักของกระดูกสันหลังมาก่อน (radiographically apparent prevalent vertebral fracture) จำนวน 7705 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มศึกษา คือ - study group 1 : BMD < -2.5 และ - study group 2: low BMD และเคยมี	116, 121, 126], 8 ปี [122]	: Calcium + Vit. D)	เปรียบเทียบ	fracture, BMD - secondary endpoint : incidence nonvertebral fracture -Adverse event	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
						สันหลังได้ร้อยละ 50 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.5, 95%CI 0.4-0.7) - Raloxifene ไม่มีความแตกต่างในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังเมื่อเทียบกับยาหลอก - ผลการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณข้อมือและสะโพก การให้ยา Raloxifene ไม่มีความแตกต่างจากการให้ยาหลอก (RR=0.9, 0.6-1.1, 0.6-1.9) - Raloxifene มีรายงานการเกิด Venous thromboembolism ได้ร้อยละ 3.1 เมื่อเปรียบเทียบกับยาให้ยาหลอก (RR=3.1, 95%CI 1.5-6.2) - เมื่อมีการให้ยา Raloxifene เป็นระยะเวลา 4 ปี [116]พบว่า Raloxifene ขนาด 60 mg และ 120 mg สามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่เคยและไม่เคยมีประวัติกระดูกสันหลังหักมาก่อน (RR=0.64, 0.57-0.76, 0.48-0.69) - ผู้ป่วยที่เคยและไม่เคยมีประวัติกระดูกสันหลังหักมาก่อน ไม่		

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การใช้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
[123], Siris 2005 [124], Sontag 2010 [126], Walsh 2005 [125]		กระดูกสันหลังหักมาก่อน จากนั้นจึงถูกสุ่มเป็น กลุ่มทดลอง จำนวน 5,129 คน และกลุ่มควบคุม 2,576 คน		กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ		<p>มีความแตกต่างกันของขนาด Raloxifene ที่ใช้ในการป้องกันกระดูกสันหลังหักแห่งใหม่เมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลา 4 ปี</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raloxifene ขนาด 60 mg และ 120mg สามารถช่วยป้องกัน การเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำได้ (secondary prevention) อย่าง มีนัยสำคัญทางร้อยละ 37 และร้อยละ 60 ตามลำดับ (95%CI 0.43-0.91, 0.26-0.62) - ในการใช้เพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยที่ไม่เคยมี กระดูกหักมาก่อน (Primary prevention) Raloxifene ขนาด 60 mg และ 120mg สามารถช่วยป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ ร้อยละ 88 และร้อยละ 71 ตามลำดับ(RR=0.12, 0.29 95%CI 0.03-0.05, 0.11-0.77) - ผลการป้องกันการเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพก และกระดูก ข้อมือ พบว่าการให้ยา Raloxifene ไม่มีความแตกต่างกับการให้ยาหลอก (RR=0.97, 0.83 95%CI 0.66-1.05, 0.62-1.52 ตามลำดับ) - การให้ Raloxifene เป็นเวลา 4 ปีสามารถช่วยเพิ่มมวลกระดูก บริเวณกระดูกสันหลังและกระดูกคอสะโพกได้แตกต่างจาก 	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Meunier 1999 [127]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโรคกระดูกพรุนอายุ 50-75 ปี มีค่า BMD T-score ≤ -2.5 จำนวน 129 ราย ถูกสุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่มการศึกษา ได้แก่ กลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาหลอก จำนวน 42 ราย กลุ่มทดลองซึ่งได้รับ Raloxifene 60 mg จำนวน 45 ราย และ Raloxifene 150 mg จำนวน 42 ราย	24 เดือน	Raloxifene 60 mg, 150 mg	Placebo	BMD, Bone turnover markers, serum lipid	<p>การให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)</p> <p>ผลการศึกษาที่ 12 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Raloxifene ทั้งสองขนาดมีค่าความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.005$)</p> <p>ผลการศึกษาที่ 24 เดือน พบว่า Lumbar spine BMD ของกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene ทั้งสองขนาดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 3.3 และที่ Total Hip BMD กลุ่มที่ได้รับ Raloxifene ขนาด 60 mg มีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.6 และเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.4 ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene ขนาด 150 mg</p> <p>ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene พบว่ามีสัดส่วนของผู้ที่มีค่า Lumbar spine เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 2 อยู่ร้อยละ 63 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีเพียงร้อยละ 26 เช่นเดียวกับ Total Hip BMD ที่พบว่าผู้มีผู้ที่มีค่าความหนาแน่นมวลกระดูกเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 2 อยู่ร้อยละ 35 ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 60 mg และ ร้อยละ 52 ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 150 mg ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบเพียงร้อยละ 19</p> <p>จากกลุ่มตัวอย่าง 129 ราย พบว่ามีผู้ออกจากการศึกษาทั้งสิ้น</p>	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Lufkin 1998 [128]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโรคกระดูกพรุน อายุ	1 ปี	Raloxifene 60 mg, 120 mg	no drug (supplement calcium 750	ความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD), Bone	20 ราย โดย 14 รายมีสาเหตุจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 4 รายและกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene ขนาด 60 mg และ 150 mg จำนวน 3 รายตามลำดับ อาการ Hot Flashes หรืออาการร้อนวูบวาบ พบการรายงานในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 60 mg จำนวน 4 รายเท่ากัน ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 150 mg มีจำนวน 6 ราย นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์การเกิด Retinal vein thrombosis จำนวน 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่พบการเกิด Venous thromboembolism ในการศึกษา และในการศึกษาที่ 24 เดือนพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีความหนาแน่นของผนัง endometrial เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้น =0.44±1.47 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 0.49±1.45 ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene ขนาด 60 mg และ 0.34±1.44 ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 150 mg	คุณภาพสูง (8 คะแนน)
							ที่ 6 เดือนของการศึกษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 60 mg มีค่า Total Hip เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้น (baseline) และมีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม โดยมีค่า 0.43%±0.48 ในกลุ่มที่	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย	
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ				
		45-75 ปี จำนวน 143 ราย ถูกสุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม ซึ่งไม่ได้รับยา จำนวน 48 ราย และกลุ่มทดลองซึ่งได้รับ Raloxifene 60 mg และ 120 mg จำนวน 48 ราย และ 47 รายตามลำดับ		(supplement calcium 750 mg และ Vitamin D 800IU)	mg และ Vitamin D 800IU)	turnover markers, อุบัติการณ์การเกิด vertebral fracture และ nonvertebral fracture	ได้รับ Raloxifene 60 mg และ - ในกลุ่มที่ได้รับ Raloxifene 120 mg มีค่า BMDเปลี่ยนแปลง 0.55%±0.48 ส่วนในกลุ่มควบคุมมีค่าเปลี่ยนแปลง 0.42%±0.48 ที่ 12 เดือน กลุ่มที่ได้รับ Raloxifene มีค่าเปลี่ยนแปลง 0.95%±0.62 และ 0.47%±0.48 ในกลุ่มที่ได้รับขนาด 60mg และ 120 mg ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับขนาด 60mg มีค่า -0.071%±0.48		
งานวิจัยที่ทำการศึกษาในยา Strontium ranelate									
Reginster	RCT	[TROPOS trial]	5 ปี	Strontium	Placebo	1. อุบัติการณ์	- 3 ปีแรก Strontium สามารถลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก	คุณภาพสูง	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การใช้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
2005; [TROPOS trial] [72], Regimster 2008 [130], Seeman 2006 [129]		หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีมวลกระดูกอ่อนกว่าปกติ ≤ 0.600 g/cm ² (T score ≤ -2.5) 2. มีอายุตั้งแต่ 74 ปีขึ้นไป หรืออายุ 70-74 ปีที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจำนวน 5,091 คน ถูกสุ่มเป็นกลุ่มควบคุม 2,537 คน และกลุ่มทดลอง 2,554 คน	(ประเมินผลที่ 3 ปี) [72] และ 5 ปี [130])	ranelate 2 g/d (supplement calcium + vitamin D)	powder (supplement calcium + vitamin D)	การเกิดกระดูกหักบริเวณอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture), 32 ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (RR=0.68, 95%CI 0.53-0.85) - BMD เพิ่มขึ้นร้อยละ 5.7 ที่กระดูกคอสะโพก และร้อยละ 7.1 ที่สะโพก - อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่าง Strontium และยาหลอกไม่แตกต่างกัน	บริเวณอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง ได้ร้อยละ 19 (RR=0.81, 95%CI 0.66-0.98) และร้อยละ 36 ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (RR 0.64, 95%CI 0.412-0.997) - 3 ปีแรก Strontium สามารถลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 39 (RR=0.51, 95%CI 0.51-0.73) และร้อยละ 32 ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (RR=0.68, 95%CI 0.53-0.85) - BMD เพิ่มขึ้นร้อยละ 5.7 ที่กระดูกคอสะโพก และร้อยละ 7.1 ที่สะโพก - อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่าง Strontium และยาหลอกไม่แตกต่างกัน	(8 คะแนน)
Meunier 2004; [SOTI trial]	RCT	[SOTI trial] หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูก	3 ปี [Extended study : 5]	Strontium ranelate 2 g/d	Placebo powder (supplement)	- อุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหัก	- ในปีแรกของการใช้ Strontium สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 49 (RR=-0.51, p<0.001) - ที่ระยะเวลา 3 ปี Strontium สามารถลดความเสี่ยงของกระดูก	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
[131], Meunier 2009 [133], Roux 2008 [132], Secman 2006 [129]		พुरुณ และมีกระดูกสันหลังหักอย่างน้อย 1 แห่งจำนวน 1,649 คน ถูกสุ่มเป็นกลุ่มควบคุม 821 คน และกลุ่มทดลอง 828 คน	ปี [133]	(supplement calcium + vitamin D)	calcium + vitamin D	แห่งใหม่ - Adverse events	สันหลังหัก 41 (RR=0.59, p<0.001) และช่วยเพิ่มมวลกระดูกร้อยละ 12.7 ที่กระดูกสันหลัง ร้อยละ 7.2 ที่กระดูกคอสะโพก และร้อยละ 8.6 ที่กระดูกสะโพก -อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก Strontium ไม่มี ความแตกต่างกับการให้ยาหลอกทั้งในอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปและอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ยกเว้น อาการท้องเสียพบได้ในกลุ่มที่ได้รับ Strontium ร้อยละ 6.1 ซึ่งมากกว่ายาหลอก (ร้อยละ 3.6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.02)	
Meunier 2002; [STATOS trial] [134]	RCT	[STATOS trial] หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 45 - 78 ปี มีการหักของกระดูกสันหลังอย่างน้อย 1 ที่ และมีค่า Lumbar spine BMD T-score < - 2.4 จำนวน 353 ราย	2 ปี	Strontium 0.5 mg, 1g, 2 g	Placebo	ค่าการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นมวลกระดูกที่ Lumbar spine, Femoral neck และจำนวนอุบัติการณ์การ	ผลการศึกษพบว่า กลุ่มทดลองมีค่า Lumbar spine เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้น (baseline) ซึ่งแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) โดยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเฉลี่ยเปลี่ยนแปลง = 0.50%±0.79 กลุ่มที่ได้รับ Strontium 1.35%±3.09, 1.65%±3.69 และ 2.9%±3.80 ในกลุ่มที่ได้รับ Strontium ขนาด 0.5 mg, 1 g และ 2 g ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับ Strontium มีค่า Femoral neck BMD เพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับ โดยมีค่า 0.24%±3.01, 1.41%±3.45 และ 3.05%±4.61 ในขนาด 0.5 mg, 1 g และ 2 g ตามลำดับ ส่วนใน	คุณภาพสูง (10 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	ระยะเวลาที่ศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	การใช้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
			<p>ถูกสุ่มแบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาหลอก จำนวน 91 ราย และกลุ่มทดลอง 1 ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ Strontium ในขนาด 0.5 mg, 1 g และ 2 g จำนวน 85, 90 และ 87 ราย ตามลำดับ</p>		เกิด vertebral fracture	<p>กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเปลี่ยนแปลง = 0.57 ± 4.63 เมื่อเปรียบเทียบกับกริด new vertebral deformity ในปี 2 เปรียบเทียบกับปีที่ 1 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Strontium ขนาด 0.5 mg และ 2 g มีอุบัติการณ์การเกิดลดลง และคงที่ในกลุ่มที่ได้รับ Strontium ขนาด 1 g ทั้งนี้พบว่าในปี 2 ของการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ Strontium 0.5 mg เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีความเสี่ยงในการเกิดลดลงร้อยละ 49 (RR=0.51, 95%CI 0.31-0.84) และลดลงร้อยละ 44 ในกลุ่มที่ได้รับ Strontium ขนาด 2 g (RR = 0.56, 95%CI 0.35-0.89)</p> <p>พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 82 ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นมีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง</p>		
งานวิจัยที่ทำการศึกษาในยา Teriparatide								
Nakamura 2012-b; [TOWER trial] [135],	RCT	72 สัปดาห์	[TOWER trial] ชายสุขภาพดีและหญิงวัยหมดประจำเดือนชาว	Teriparatide injection SC 56.5 µg/wk. (supplement)	Placebo (supplement calcium+ Vitamin D +	- อุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง	- ในกลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่าหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับ Teriparatide มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักหลังหักลดลงร้อยละ 82 (RR=0.18, 95%CI 0.08-0.44) เมื่อเปรียบเทียบกับหญิงวัยหมดประจำเดือนที่	คุณภาพสูง (9 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Ito 2014 [136], Tanaka 2014 [137]		ญี่ปุ่น อายุระหว่าง 65-95 ปี ที่มีกระดูกสันหลังหัก 1-5 แห่ง ร่วมกับมีความหนาแน่นของมวลกระดูกต่ำ จำนวน 601 คน และถูกสุ่มเป็นกลุ่มควบคุม 288 คน และกลุ่มทดลอง 290 คน	ระยะเวลาที่ศึกษา	calcium+ Vitamin D + Magnesium)	Magnesium)	และกระดูกบริเวณอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง - อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา	ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักบริเวณอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังได้ร้อยละ 10 แต่ไม่มีความแตกต่างกับการให้ยาหลอก (RR= 0.90, 95%CI 0.41-1.99) - ในกลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่าหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับ Teriparatide พบว่ามีร้อยละความหนาแน่นของมวลกระดูกเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้น ร้อยละ 6.7 ที่ตำแหน่ง Lumbbar spine ร้อยละ 2.9 ที่ตำแหน่งสะโพก (95%CI 5.7-7.7, 95%CI 2.0-3.9) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ - ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยของยาไม่ได้แยกผลระหว่างเพศชายและเพศหญิง ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการให้ Teriparatide และยาหลอกต่อความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง เช่น ความผิดปกติต่อหัวใจ หรือเนื้องอก เป็นต้น - อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปพบได้บ่อย คือ อาการอาเจียน (p<0.01) อาการไม่สบายท้อง (p=0.03) และอาการคลื่นไส้ (p=0.02) โดยพบในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาการเหล่านี้มัก	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Cosman 2010 [138]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 50-81 ปี ที่เป็นโรคกระดูกพรุน จำนวน 165 ราย ถูกสุ่มแบ่งเป็น 5 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมได้รับยาหลอกชนิดแผ่นแปะ (PB-P) จำนวน 33 ราย และกลุ่มทดลองที่ได้รับ Teriparatide ชนิดแผ่นแปะ จำนวน 3 กลุ่ม ได้แก่ Teriparatide-patch 20 µg, 30 µg, 40 µg จำนวน 34, 32 และ	6 เดือน	Teriparatide-patch 30, 40 µg OD, Teriparatide injection 20 µg SC OD (supplement Calcium+ Vitamin D)	Placebo-patch (supplement Calcium+ Vitamin D)	ค่าความหนาแน่นมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumber spine ที่เปลี่ยนแปลง 3.55%±3.7 ซึ่งมีค่าแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกชนิดจากค่าเริ่มต้น (baseline) Total Hip BMD ที่ 6 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Teriparatide ชนิดแผ่นแปะในขนาด 40 µg มีค่าเพิ่มขึ้นจาก baseline 1.33%±2.1 และกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide ชนิดฉีดขนาด 20 µg มีค่า BMD เพิ่มขึ้นจาก baseline 0.09%±2.6 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกชนิดแผ่นแปะ ซึ่งมีค่าเปลี่ยนแปลง = -0.63 ±2.0 พบว่ามีค่า BMD เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p <0.05) กลุ่มที่ได้รับ Teriparatide ชนิดแผ่นแปะพบว่า มีความทนต่อยาได้ดี ไม่พบรายงานการเกิด delayed hypersensitivity หรือ skin infection แต่พบอุบัติการณ์การเกิด edema, punctate	คุณภาพสูง (7 คะแนน)	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
		33 รายตามลำดับ และ Teriparatide ชนิดฉีด 20 µg จำนวน 33 ราย		กลุ่มทดลอง	เปรียบเทียบ		bruising หรือ pinpoint bleeding ที่บริเวณให้ยาเพียงเล็กน้อย โดยกลุ่มตัวอย่างที่ใช้แผ่นแปะจะพบผื่นผิวหนังที่ไม่รุนแรง บริเวณที่มีการแปะแผ่นยา และไม่มีอาการแตกต่างของ อุบัติการณ์ที่พบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ในการศึกษานี้พบค่า serum calcium เพิ่มสูงขึ้นจากค่าปกติเล็กน้อย ในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide ชนิดแผ่นแปะขนาด 40 µg พบจำนวน 8 ราย (24.2%) ในขนาด 20 µg พบ 3 ราย (8.8%) และในกลุ่มที่ได้รับชนิดฉีดขนาด 20 µg พบ 8 ราย (24.2%) ส่วนในกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาหลอกชนิดแผ่นแปะ พบเพียง 1 ราย (3.0%)	
Miyauchi 2010 [139]	RCT	เพศชายและหญิงวัยหมดประจำเดือน อายุตั้งแต่ 55 ปี และมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก โดยในการศึกษา 12 เดือนแรก (double blind)	2 ปี	Teriparatide 20 µg SC OD	Placebo	ค่าความหนาแน่นมวลกระดูกที่เปลี่ยนแปลง	จากกลุ่มตัวอย่าง 333 ราย ถูกคัดเลือกเข้าศึกษาจำนวน 207 รายและที่ 12 เดือนแรก พบว่ามีผู้หยุดจนครบการศึกษาคิดเป็นร้อยละ 18.6 งานวิจัยนี้ไม่ได้แยกผลลัพธ์ของการศึกษาเป็นผลรวมของทั้งเพศชายและเพศหญิง ซึ่งผลที่ 12 เดือนแรกพบว่า ค่าความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ที่ Lumbbar spine (L2-L4) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกวัดได้ $0.04\% \pm 4.34$ และในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide วัดได้ $9.82\% \pm 5.36$ ซึ่งทั้งสองกลุ่มนี้มีความ	คุณภาพสูง (8 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การใช้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
		<p>กลุ่มตัวอย่างจำนวน 207 รายจะถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง ได้รับ Teriparatide 20 µg จำนวน 137 ราย และกลุ่มควบคุม ได้รับยาหลอก จำนวน 70 ราย และ 12 เดือนหลังของการศึกษา (open label) กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจะได้รับ Teriparatide 20 µg</p>					<p>แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.015$)</p> <p>Total Hip BMD ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide มีค่าเปลี่ยนแปลงจาก baseline คือ $-0.22\% \pm 3.38$ และ $2.66\% \pm 4.22$ ตามลำดับ</p> <p>Lumbar spine BMD (L1-L4) มีค่าเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide คือ $0.11\% \pm 4.42$ และ $10.23\% \pm 5.74$ ตามลำดับ</p> <p>ในช่วง 12 เดือนของการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมี 2 รายที่ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดการไม่พึงประสงค์ คือ nephrolithiasis และ bronchopulmonary aspergillosis และจำนวน 6 รายในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide คือ เกิด upper abdominal pain, decreased blood pressure, breast cancer, lung adenocarcinoma, pulmonary fibrosis และ rash</p> <p>ในช่วง 12 เดือนแรกของการศึกษาพบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (Serious adverse events) คือ anaphylactic reaction, asthma back pain, allergic bronchopulmonary aspergillosis, ischaemic colitis, enterocolitis and femoral neck fracture ในกลุ่มที่ได้รับยา</p>	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Miyauchi 2008 [140]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน อายุไม่ต่ำกว่า 55 ปี หมดประจำเดือนมาแล้วอย่างน้อย 5 ปี มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักตามข้อบ่งชี้ต่อไปนี้คือ 1) มีค่าความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ที่ตำแหน่ง L2 – L4 น้อยกว่าร้อยละ 80 ของค่าเฉลี่ยของคนวัยหนุ่มสาว (YAM; young adult mean)	24 wk.	Teriparatide injection 10, 20, 40 µg SC OD	Placebo	ร้อยละของความหนาแน่นมวลกระดูกสันหลัง (lumbar spine BMD) กระดูกสันหลัง 10 µg, ร้อยละ 5.60 (p = 0.000) ในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide 20 µg และร้อยละ 10.10 (p = 0.000) ในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide 40 µg (Femoral neck BMD) และกระดูกสะโพก (Total Hip BMD) ที่เปลี่ยนแปลง	ผลการศึกษา	คุณภาพสูง (6 คะแนน)
						ร้อยละของความหนาแน่นมวลกระดูกสันหลัง (lumbar spine BMD) กระดูกสันหลัง 10 µg, ร้อยละ 5.60 (p = 0.000) ในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide 20 µg และร้อยละ 10.10 (p = 0.000) ในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide 40 µg (Femoral neck BMD) และกระดูกสะโพก (Total Hip BMD) ที่เปลี่ยนแปลง	ผลการศึกษา	คุณภาพสูง (6 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
		ร่วมกับปีประวัติเคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อนในระดับต่ำ (mild) อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง หรือระดับความรุนแรงปานกลาง อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง 2) ค่าความหนาแน่นมวลกระดูก (BMD) ที่ตำแหน่ง L2 – L4 น้อยกว่าร้อยละ 70 ของค่าเฉลี่ยของคนวัยหนุ่มสาว (YAM; young adult mean) ร่วมกับมีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป 3) ค่าความ						

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Sethi 2008	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือน จำนวน 154 ราย ได้รับการสุ่มเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม ซึ่งได้รับยาหลอก และกลุ่มทดลอง 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา Teriparatide ขนาด 10 µg, 20 µg และ 40 µg	6 เดือน	Teriparatide	No drug	Lumbar spine	ในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide 20 µg พบว่ามีค่าความ	คุณภาพสูง

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
[14]		ประจำเดือน อายุ 45-75 ปีที่มีโรคกระดูกพรุน จำนวน 116 ราย ถูกคัดเลือกเข้าศึกษาตามเกณฑ์ที่กำหนด จำนวน 82 ราย และถูกสุ่มแบ่งเป็นกลุ่มควบคุม จำนวน 41 ราย และกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide 20 μ g จำนวน 41 ราย		20 μ g SC OD (supplement calcium + vitamin D)	(supplement calcium + vitamin D)	BMD, Bone formation biomarkers, Bone resorption biomarker	หาความสัมพันธ์ของ BMD เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (baseline) ที่ Lumbar spine โดยมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อทำการวัดผลที่ 6 เดือน โดยวัดได้ 6.58 ± 6.50 ในกลุ่มที่ได้รับ Teriparatide 20 μ g และ 1.06 ± 4.81 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในขณะที่ค่าการเปลี่ยนแปลง BMD ที่ Femoral neck และ Total Hip ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม	(6 คะแนน)
Neer 2001; [Fracture Prevention trial] [80], Klege 2012	RCT	[Fracture Prevention trial; FPT] หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็น	2 ปี	Teriparatide 20 μ g, 40 μ g SC OD (supplement calcium+	Placebo (supplement calcium+ vitamin D)	- วัดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก และการเกิดกระดูกหัก	- จากผู้เข้ารับการศึกษาก่อน 1326 พบว่ามีผู้เกิดกระดูกหักหลังหักใหม่ 105 คน - Teriparatide ขนาด 20 μ g และ 40 μ g สามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่ใหม่อย่างน้อย 1 ตำแหน่งที่ร้อยละ 65 และ 67 ตามลำดับ และลดความเสี่ยงของการ	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
[142]		โรคกระดูกพรุนร่วมกับเคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน จำนวน 1,637 คน ถูกสุ่มเป็นกลุ่มควบคุม 544 คน และกลุ่มทดลองที่ได้รับ Teriparatide ขนาด 20 μg จำนวน 541 คน และขนาด 40 μg จำนวน 552 คน		vitamin D)		บริเวณอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง - ไข้ของกระดูกสันหลัง	หักของกระดูกสันหลังตั้งแต่ 2 แห่งขึ้นไป 86 ตามลำดับ ส่วนการลดความเสี่ยงในกลุ่มที่มีความรุนแรงของการเกิดกระดูกสันหลังหักระดับปานกลางถึงรุนแรงนั้นพบว่าลดความเสี่ยงได้ร้อยละ 90 และ 78 ตามลำดับ - ในผู้ที่ได้รับ Teriparatide 20 μg และ 40 μg มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักกับบริเวณอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังร้อยละ 6 ในขณะที่ผู้ที่ได้รับยาหลอกมีความเสี่ยงร้อยละ 10 - ผู้ที่ได้รับยาหลอกมีรายงานการเกิดมะเร็งร้อยละ 4 สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Teriparatide ทั้งขนาด 20 μg และ 40 μg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02, 0.07$ ตามลำดับ)	
						ของมวลกระดูก - อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา	- อาการคลื่นไส้ที่ได้รับ Teriparatide 40 μg และพบอาการปวดศีรษะได้ร้อยละ 13 ซึ่งแตกต่างจากยาหลอกซึ่งเกิดร้อยละ 8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$ และ $p=0.01$ ตามลำดับ)	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
งานวิจัยที่ทำการศึกษาในยา Tibolone								
Cummings 2008; [LIFT study] [143], Ettinger 2008 [144]	RCT	[LIFT study] หญิงอายุระหว่าง 60-85 ปีที่มีความหนาแน่นมวลกระดูกที่สะโพกหรือกระดูกสันหลัง (BMD T score) < -2.5 หรือมี T score < -2 หรือเคยมีกระดูกสันหลังหักมาก่อน จำนวน 4,538 คน ผู้เข้ารับการศึกษา 4,534 ถูกสุ่มด้วยวิธี interactive voice-response system เป็นกลุ่มควบคุม 2,267 คน และกลุ่ม	2 ปี 10 เดือน	Tibolone 1.25 mg (supplement calcium + vitamin D)	Placebo (supplement calcium + vitamin D)	- อุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกสันหลังหัก - อุบัติการณ์การเกิดอาการ "ไม่พึงประสงค์" จากยา	- Tibolone ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักแห่งใหม่ได้ร้อยละ 45 (p < 0.0001), ลดความเสี่ยงของกระดูกบริเวณอื่นนอกจากกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 26 (p = 0.01) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกข้อมือหักได้ร้อยละ 46 (95%CI 18-65) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างกับยาหลอกในการลดความเสี่ยงของกระดูกสะโพกหัก (95%CI 0.32-1.63) - ผู้ที่ได้รับ Tibolone มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองแตก (stroke) ร้อยละ 2.19 (95%CI 1.14-4.23) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าความเสี่ยงจะเกิดขึ้นมากในปีแรกของการใช้ยา - Tibolone พบว่าช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม (RH=0.32, 95%CI 0.13-0.80, p=0.02) และมะเร็งลำไส้ (RH=0.31, 95%CI 0.10-0.96, p=0.04) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ Tibolone ไม่มีความแตกต่างจากยาหลอกต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและภาวะหัวใจล้มเหลว	คุณภาพสูง (8 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Pavlov 1999 [145]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุต่ำกว่า 76 ปี และมีหมดประจำเดือนมาแล้วอย่างน้อย 7 ปีที่เคยมีหรือไม่มีประวัติกระดูกหักมาก่อน รวมถึงมีความหนาแน่นมวลกระดูกที่บริเวณ	2 ปี	Tibolone 2.5 mg (supplement calcium 800 mg/d)	Placebo (supplement calcium 800 mg/d)	<p>วัดความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) ที่กระดูกสันหลัง (lumbar spine) และกระดูกสันหลังส่วนเอว (femoral neck)</p> <p>- เมื่อสิ้นสุดการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับ Tibolone พบว่ามีค่าเฉลี่ยความหนาแน่นมวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง (lumbar spine BMD) เพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 7.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่มีผลแตกต่างกันกับตอนเริ่มการศึกษา โดยมีค่าเฉลี่ยของการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นมวลกระดูกสันหลังเฉลี่ยต่อปีในกลุ่มที่ได้รับยา Tibolone เท่ากับร้อยละ 3.6 ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกเพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 0.1 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ</p> <p>- ในกลุ่มตัวอย่างที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนพบว่า กลุ่มที่</p>	คุณภาพสูง (7 คะแนน)	

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
		กระดูกสันหลัง 0.840 g/cm^2 จำนวน 107 ราย ได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ - กลุ่มควบคุม : ได้รับยาหลอก จำนวน 43 ราย และ - กลุ่มทดลอง : ได้รับยา Tibolone 2.5 mg - ผู้ป่วยทุกราย ได้รับ Calcium 800 mg/d ในระหว่างการศึกษา				ได้รับ Tibolone มีค่าความหนาแน่นเฉลี่ยของมวลกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นร้อยละ 6.0 และที่กระดูกสันหลังส่วนเอว เพิ่มขึ้นร้อยละ 4.0 - ในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนกลุ่มที่ได้รับ Tibolone มีค่าความหนาแน่นเฉลี่ยของมวลกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นร้อยละ 8.9 และที่กระดูกสันหลังส่วนเอว เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.1 - ที่กระดูกสะโพกมีการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นมวลกระดูก ร้อยละ 3 – 4 เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 2 ปีในกลุ่มที่ได้รับยา Tibolone - การศึกษานี้พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 13 ราย โดยเกิดในกลุ่มที่ได้รับยา Tibolone จำนวน 9 ราย (14.1%) และ ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 4 ราย (9.5%) ซึ่งจำเป็นต้องหยุดการใช้ยาก่อนกำหนด - อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากในกลุ่มที่ได้รับ Tibolone ได้แก่ อาการท้องอืด (abdominal bloating) นำหนักตัวเพิ่มขึ้นและพบเลือดออกทางมดลูก (uterine bleeding) และในกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาหลอก พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์		

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้หลังทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
Studd 1998 [146]	RCT	หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุตั้งแต่ 76 ปีขึ้นไป มีภาวะความหนาแน่นมวลกระดูกต่ำกว่าร่วมกับมีกระดูกสันหลังหรือกระดูกคอหรือกระดูกตะโพก หรือกระดูกปลายแขนหักอย่างน้อย 1 ที่ แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง จำนวน 45 ราย และกลุ่มควบคุม 43 ราย	2 ปี	Tibolone 2.5 mg/d (+ Calcium 800 mg)	Placebo (+ Calcium 800 mg)	<p>วิตถวา หนาแน่นมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังกระดูกคอกระดูกตะโพกและกระดูกสะโพก</p>	<p>ได้แก่ ปรวตศิระษะ ท้องอืด (abdominal bloating) และอาหารไม่ย่อย (dyspepsia) ได้มากที่สุด</p> <p>- จากกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 88 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 45 ราย และกลุ่มควบคุม 43 ราย พบว่ามีผู้จนครบการศึกษา 2 ปี จำนวน 67 ราย โดยมี 31 รายในกลุ่มทดลอง และ 36 รายในกลุ่ม placebo</p> <p>- กลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีค่าคุณลักษณะเริ่มต้นใกล้เคียงกัน</p> <p>- การศึกษาที่ 24 เดือน พบว่า ความหนาแน่นมวลกระดูกที่ Lumber spine ของกลุ่มที่ได้รับ Tibolone เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 6.9 (95%CI = 5.2-11.0) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าความหนาแน่นมวลกระดูกเพิ่มขึ้น ร้อยละ 2.7 (95%CI = 0.8-5.7) เช่นเดียวกับค่าความหนาแน่นมวลกระดูกที่ Femoral neck กลุ่มที่ได้รับ Tibolone มีค่าความหนาแน่นมวลกระดูกเพิ่มขึ้น ร้อยละ 4.5 (95%CI = 2.3-6.6) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.4 (95%CI = -0.3-3.7)</p> <p>จากการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างที่มีกระดูกสันหลังจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Tibolone ได้ดีกว่ากลุ่มที่การ</p>	คุณภาพสูง (7 คะแนน)

งานวิจัย	รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การให้สิ่งทดลอง		ผลลัพธ์	ผลการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย
				กลุ่มทดลอง	กลุ่มเปรียบเทียบ			
							<p>หักของกระดูกบริเวณ radius แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ</p> <p>- การศึกษาที่ 24 เดือนพบว่า ค่าความหนาแน่นมวลกระดูกบริเวณสะโพกในกลุ่ม Tibolone พบว่ามีความหนาแน่นมวลกระดูกเพิ่มขึ้นร้อยละ 5.4 (95%CI = -0.1- 15.7) เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกมีค่าร้อยละ -0.2 (95%CI -2.8 -- -1.9) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ</p> <p>- จากผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 88 ราย พบว่า มีผู้ออกจากการศึกษา 21 ราย (ร้อยละ 23.9%) โดย 14 ราย (ร้อยละ 15.9) ที่ออกจากการศึกษา พบว่าเกิดจากไม่สามารถทนผลข้างเคียงจากยาได้</p>	

ส่วนที่ 2 : ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis)

จากผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างระบบ มีงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกจำนวน 23 งานวิจัย ซึ่งในการวิเคราะห์ห่อภิมาณของประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาแต่ละรายการ มีการใช้ผลลัพธ์จากงานวิจัยจำนวน 23 งานวิจัย โดยเป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 22 งานวิจัย และงานวิจัยคุณภาพต่ำ 1 งานวิจัย

- ยา Denosumab จำนวน 6 งานวิจัย
- ยา Raloxifene จำนวน 5 งานวิจัย
- ยา Strontium ranelate จำนวน 3 งานวิจัย
- ยา Teriparatide จำนวน 6 งานวิจัย
- ยา Tibolone จำนวน 3 งานวิจัย

การนำเสนอผลของการวิเคราะห์ห่อภิมาณ จะแบ่งตามผลลัพธ์ของการศึกษา โดยเรียงลำดับยาแต่ละรายการตามลำดับตัวอักษรของชื่อยา

1. ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก 3 บริเวณ คือ กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก กระดูกข้อมือ
2. ประสิทธิภาพต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก
3. ความปลอดภัยด้านการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)
 - 3.1 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (Serious adverse events)
 - 3.2 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common adverse events)

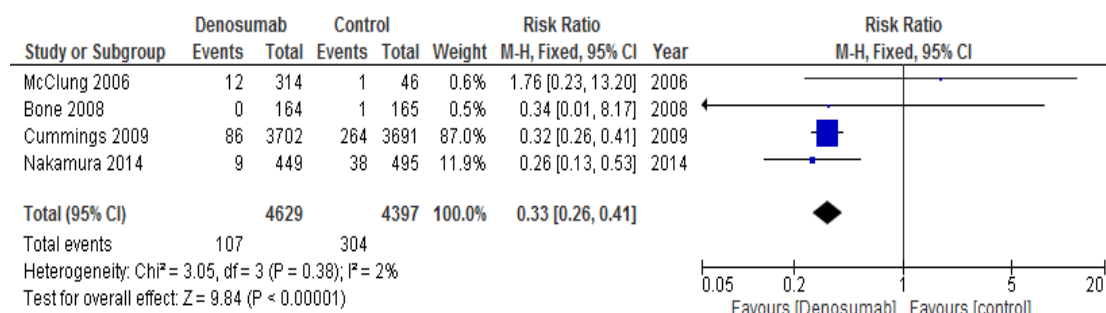
A) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของยา Denosumab

1. ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก

1.1 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture)

งานวิจัยจำนวน 4 งานวิจัย [98, 101, 108, 109] ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 9,026 ราย ซึ่งเป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 1 – 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน ช่วยลดความเสี่ยงของ

การเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 67 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.33; 95%CI 0.26-0.41) ดังแสดงในภาพที่ 2



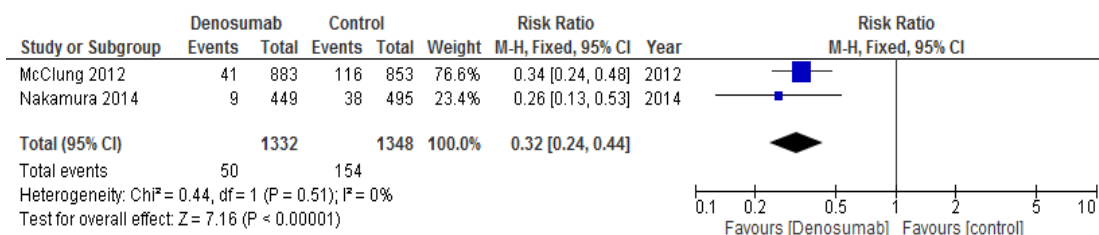
ภาพที่ 2 Forest plot ของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture

1.1.1 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) ในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention)

พบ 1 งานวิจัย [104] ที่มีข้อมูลการรายงานข้อมูลการเกิดกระดูกหักในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ มีกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 5,454 ราย เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 3 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention) ได้ร้อยละ 69 (RR= 0.33; 95%CI 0.26-0.44)

1.1.2 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention)

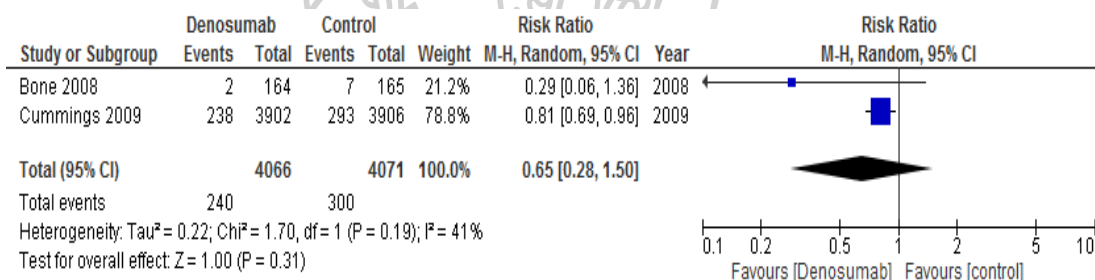
งานวิจัยที่มีการรายงานข้อมูลการเกิดกระดูกหักในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน มีจำนวน 2 งานวิจัย [98, 104] มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 2,680 ราย เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี ผลการวิเคราะห์พบว่า งานวิจัยมีความคล้ายคลึงกัน (p= 0.51, I² = 0%) ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 2 – 3 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention) ได้ร้อยละ 68 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (RR= 0.32; 95%CI 0.24-0.44) ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 3 Forest plot ของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention)

1.2 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture)

พบงานวิจัยจำนวน 2 งานวิจัย [101, 108] จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 8,137 ราย เป็นการศึกษานายา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เป็นเวลา 2-3 ปี ไม่สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ได้เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกหรือแคลเซียมและวิตามินดี (RR=0.65; 95%CI 0.28-1.50) ดังแสดงในภาพที่ 4



ภาพที่ 4 Forest plot ของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture

1.2.1 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention)

งานวิจัยที่พบ มี 1 งานวิจัย [104] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 5,718 ราย เป็นการศึกษานายา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 3 ปี ลดความเสี่ยงในการเกิด กระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง ในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention) ได้ร้อยละ 28 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.72; 95%CI 0.59-0.88)

1.2.2 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [104] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 1,844 ราย เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 3 ปี ไม่สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด กระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention) ได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (RR=1.07; 95%CI 0.80-1.44)

1.3 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณสะโพก (Hip fracture)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [101] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 7,808 ราย เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 3 ปี ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักได้ร้อยละ 39 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.61; 95%CI 0.37-0.98)

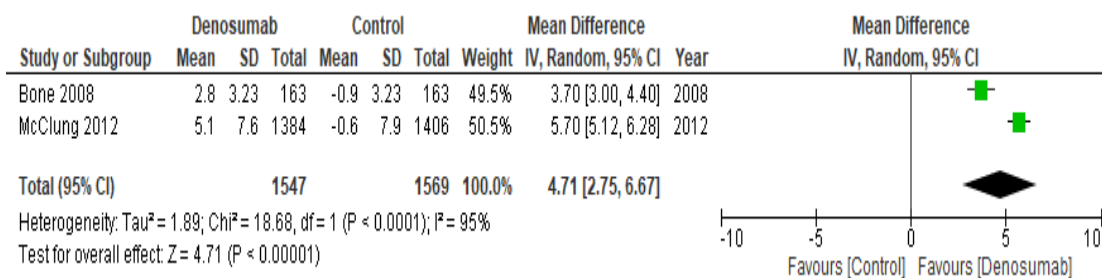
2. ประสิทธิภาพต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก

2.1 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ มี 1 งานวิจัย [108] เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 326 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 2 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine จากค่าเริ่มต้น (baseline) ร้อยละ 7.10 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 7.10; 95%CI 6.18-8.02)

2.2 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Femoral neck

พบงานวิจัยจำนวน 2 งานวิจัย [104, 108] เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 3,116 ราย ผลการวิเคราะห์พบว่า การให้ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 2 – 3 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck จากค่าเริ่มต้น (baseline) ร้อยละ 4.71 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 4.71; 95%CI 2.75-6.67) ดังแสดงในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 Forest plot ของยา Denosumab ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck

2.3 ประสิทธิภาพของยา Denosumab ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่งสะโพก (Total Hip)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [108] คั้งนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 323 ราย ผลการวิเคราะห์พบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 2 ปี ช่วยเพิ่มค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total Hip จากค่าเริ่มต้น (baseline) ร้อยละ 4.50 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 4.50; 95%CI 3.94 – 5.06)

3. ความปลอดภัยด้านการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

3.1 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (Serious adverse events)

ของยา Denosumab

งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มีจำนวน 4 งานวิจัย [99-101, 108] มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 8, 365 ราย เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 1 – 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1- 3 ปี มีความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.13; 95%CI 0.75-1.70) ดังแสดงในภาพที่ 6

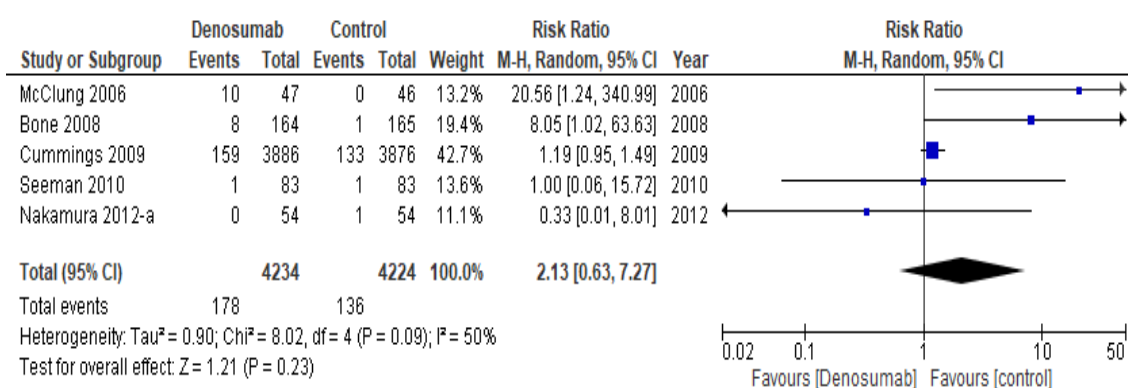


ภาพที่ 6 Forest plot ของการเกิด Serious adverse events จากยา Denosumab

3.1.1 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงของยา

Denosumab ต่อการติดเชื้อที่รุนแรง (Serious infection)

งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มีจำนวน 5 งานวิจัย [99-101, 108, 109] มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 8,458 ราย เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 – 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1 – 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด serious infection ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 2.13; 95%CI 0.63-7.27) ดังแสดงในภาพที่ 7



ภาพที่ 7 Forest plot ของการเกิด Serious infection adverse events จากยา Denosumab

3.1.2 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงของยา

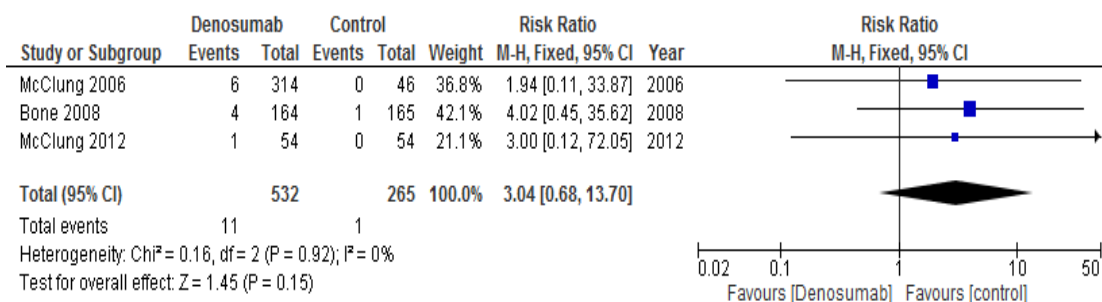
Denosumab ต่อการเกิด Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

งานวิจัยที่พบ มี 1 งานวิจัย คือ งานวิจัย Cummings 2009 [101] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ มีกลุ่มตัวอย่าง 7,762 ราย ซึ่งในการศึกษาไม่พบอุบัติการณ์ของการเกิด Osteonecrosis of the jaw ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

3.1.3 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงของยา

Denosumab ต่อการเกิด Neoplasm

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มีจำนวน 3 งานวิจัย [104, 108, 109] เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 797 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1 – 3 ปี ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิด Neoplasm ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 3.04; 95%CI 0.68-13.70) ดังแสดงในภาพที่ 8



ภาพที่ 8 Forest plot ของการเกิด Neoplasm จากยา Denosumab

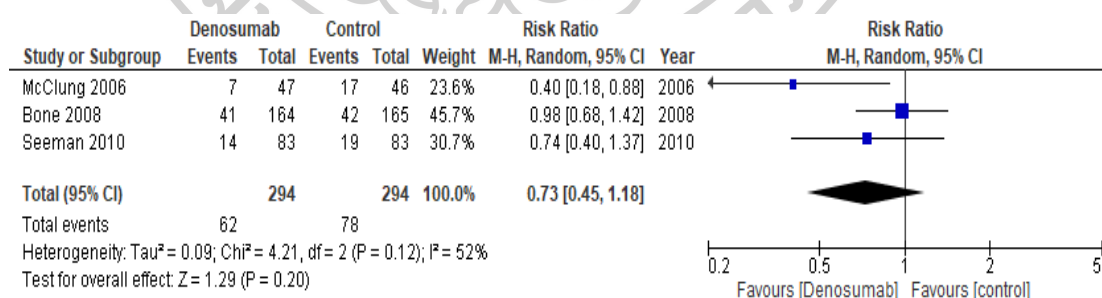
3.2 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common Adverse events)

ของยา Denosumab

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common adverse events) จำแนกตามระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้ดังนี้

3.2.1 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย (Body as a whole-general disorder)

พบงานวิจัยจำนวน 3 งานวิจัย [100, 108, 109] มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 588 ราย เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 – 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1-3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.73; 95%CI 0.45-1.18) ดังแสดงในภาพที่ 9



ภาพที่ 9 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย

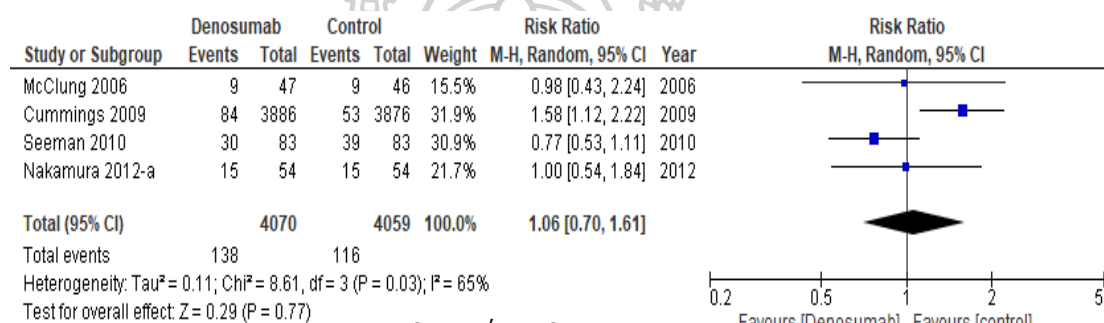
3.2.2 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [109] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี ซึ่งผลการศึกษา

พบว่า การได้รับ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน นาน 1 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 6.85; 95%CI 0.36-129.10)

3.2.3 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ (Gastrointestinal disorders)

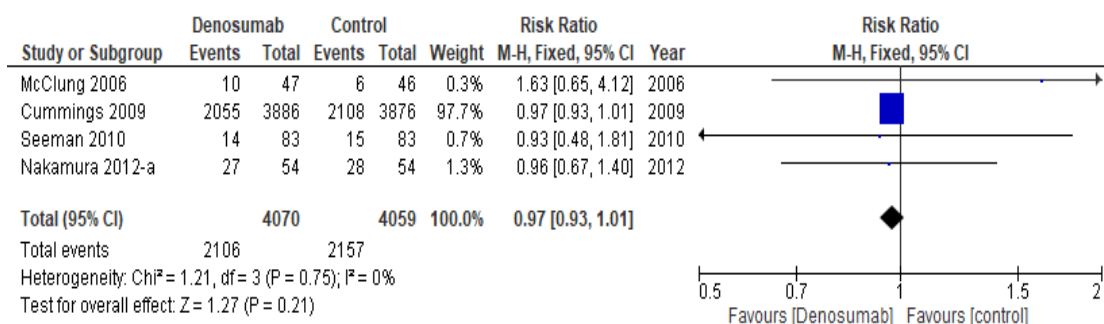
พบงานวิจัยจำนวน 4 งานวิจัย [99-101, 109] มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 8,129 ราย เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 – 3 ปี ผลการศึกษา พบว่าการให้ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1 – 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด adverse events ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ดังแสดงในภาพที่ 10



3.2.4 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Denosumab

ภาพที่ 10 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้

Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 8,129 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1- 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อภาวะการติดเชื้อต่าง ๆ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.97; 95%CI 0.93-1.01) ดังแสดงในภาพที่ 11



ภาพที่ 11 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อภาวะการติดเชื้อต่าง ๆ

3.2.5 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบการทำงานของกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeletal disorders)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มีจำนวน 4 งานวิจัย [99, 100, 108, 109] เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 – 3 ปี จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 696 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1 – 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อระบบการทำงานของกล้ามเนื้อและกระดูกไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR=0.91; 95%CI 0.67-1.24) ดังภาพที่ 12



ภาพที่ 12 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบการทำงานของกล้ามเนื้อและกระดูก

3.2.6 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบการทำงานของระบบประสาท (Nervous system disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [99] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณเป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาทั้งสิ้น 108 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อระบบการทำงานของระบบประสาทไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.00; 95%CI 0.47-2.11)

3.2.7 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory disorders)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มีจำนวน 4 งานวิจัย [99, 100, 108, 109] เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 – 3 ปี กลุ่มตัวอย่างมีจำนวน 696 ราย ผลการศึกษา พบว่า การได้รับ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1 – 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อระบบระบบทางเดินหายใจไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR=1.01; 95%CI 0.77-1.32) ดังภาพที่ 13



ภาพที่ 13 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบทางเดินหายใจ

3.2.8 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อ (Skin and subcutaneous tissue)

พบงานวิจัยที่จำนวน 3 งานวิจัย [99, 101, 109] เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 1 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 7,963 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1 – 3 ปี มีความเสี่ยงของการเกิด Adverse events ต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อบริเวณต่าง ๆ เพิ่มขึ้น 1.71 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=1.71; 95%CI 1.30-2.26) ดังภาพที่ 14



ภาพที่ 14 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อ

3.2.9 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Denosumab ต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกาย (other system disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [101] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี มีกลุ่มตัวอย่าง 7,762 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Denosumab 60 mg sc ทุก 6 เดือน นาน 3 ปี มีผลต่อการ

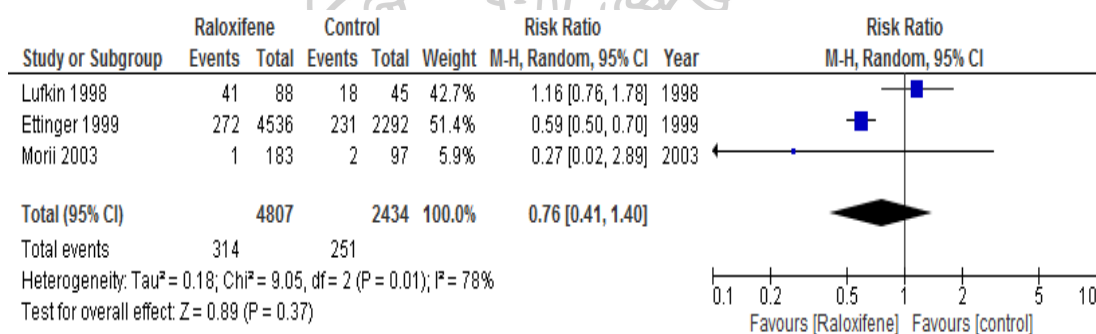
เกิด Adverse events ต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกาย เช่น การพลัดตกหกล้ม การเกิดภาวะ hypercalcemia หรือการเกิดมะเร็งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.93; 95%CI 0.81-1.07)

B) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในยา Raloxifene

1. ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก

1.1 ประสิทธิภาพของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มีจำนวน 3 งานวิจัย [113, 114, 128] เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 - 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 7,241 ราย ผลการศึกษา พบว่า การให้ยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d เป็นระยะเวลา 1 - 3 ปี ไม่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ได้ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังแสดงในภาพที่ 15



ภาพที่ 15 Forest plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture

กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) ในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention)

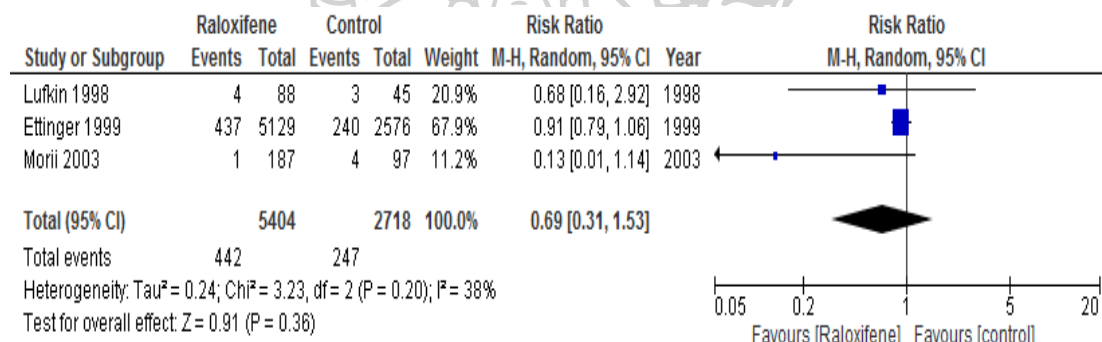
งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [114] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี กลุ่มตัวอย่างมี 4,272 ราย ผลการศึกษา พบว่า การให้ Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d นาน 3 ปีในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด กระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ได้ร้อยละ 47 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.53; 95%CI 0.38-0.75)

1.1.2 ประสิทธิภาพของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [114] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 2,556 ราย เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี ผลการศึกษา พบว่า การให้ Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d นาน 3 ปี ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ได้ร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.60; 95%CI 0.50-0.72)

1.2 ประสิทธิภาพของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture)

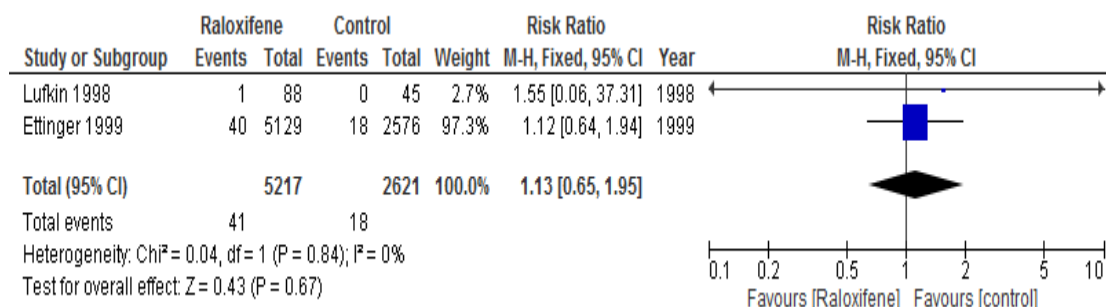
งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มีจำนวน 3 งานวิจัย [113, 114, 128] เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 - 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 8,122 ราย ผลการศึกษา พบว่า การให้ยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d เป็นระยะเวลา 1 - 3 ปี ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ดังแสดงในภาพที่ 16



ภาพที่ 16 Forest plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture

1.3 ประสิทธิภาพของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่สะโพก (Hip fracture)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มี 2 งานวิจัย [114, 128] เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 - 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 7,838 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d เป็นเวลา 1 - 3 ปี ลดความเสี่ยงของการป้องกันการเกิดกระดูกสะโพกหักไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.13; 95%CI 0.65-1.95) ดังแสดงในภาพที่ 17



ภาพที่ 17 Forest plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด Hip fracture

1.4 ประสิทธิภาพของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่ข้อมือ (Wrist fracture)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [114] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 7,702 ราย ผลการศึกษา พบว่า การให้ Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d นาน 3 ปี ลดความเสี่ยงของการเกิด wrist fracture ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.88; 95%CI 0.68-1.14)

2. ผลการวิเคราะห์ประสิทธิผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นมวลกระดูก

2.1 ประสิทธิภาพของยา Raloxifene ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [112] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 164 ราย ผลการศึกษา พบว่าการให้ Raloxifene ขนาด 60 mg/d เป็นเวลา 1 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine จากค่าเริ่มต้น (baseline) ร้อยละ 2.10 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 2.10; 95%CI 2.00-2.21)

2.2 ประสิทธิภาพของยา Raloxifene ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Femoral neck

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [112] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 164 ราย ผลการศึกษา พบว่าการให้ Raloxifene ขนาด 60 mg/d เป็นเวลา 1 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck จากค่าเริ่มต้น (baseline) ร้อยละ 1.50 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 1.50; 95%CI 1.38-1.62)

2.3 ประสิทธิภาพของยา Raloxifene ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Total hip

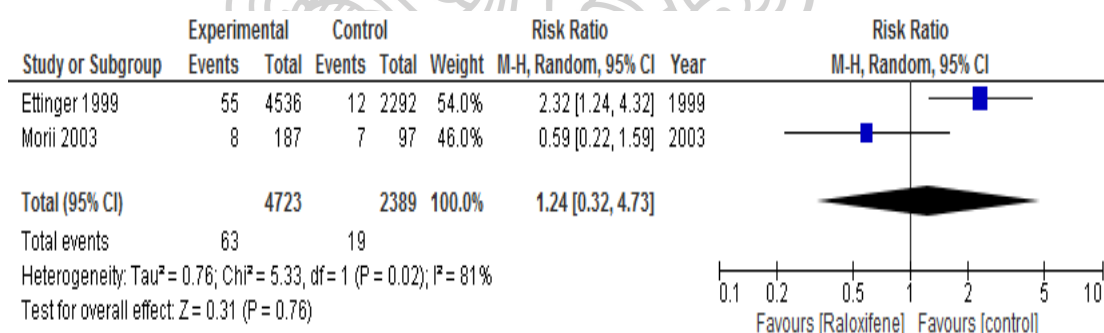
งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [128] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี มีกลุ่มตัวอย่าง 95 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Raloxifene ขนาด 60 mg/d เป็นเวลา 1 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total Hip จากค่าเริ่มต้น (baseline) ร้อยละ 1.66 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 1.66; 95%CI 1.44-1.88)

3. ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

3.1 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (Serious adverse events)

ของยา Raloxifene

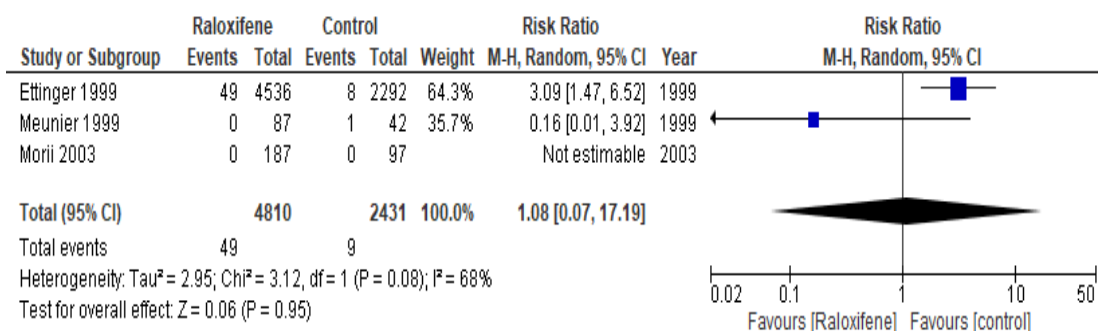
งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มีจำนวน 2 งานวิจัย [113, 114] เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 - 3 ปี มีกลุ่มตัวอย่าง 7,112 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d นาน 1 - 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.24; 95%CI 0.32-4.73) ดังภาพที่ 18



ภาพที่ 18 Forest plot ของการเกิด Serious adverse events จากยา Raloxifene

3.1.1 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงของยา Raloxifene ต่อภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ มีทั้งหมด 3 งานวิจัย [113, 114, 127] เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 - 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 7,241 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Raloxifene ขนาด 60 mg/d นาน 1 - 3 ปี ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.08; 95%CI 0.07-17.19) ดังภาพที่ 19



ภาพที่ 19 Forest plot ของการเกิด Venous thromboembolism จากยา Raloxifene

3.2 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common adverse events) ของยา Raloxifene

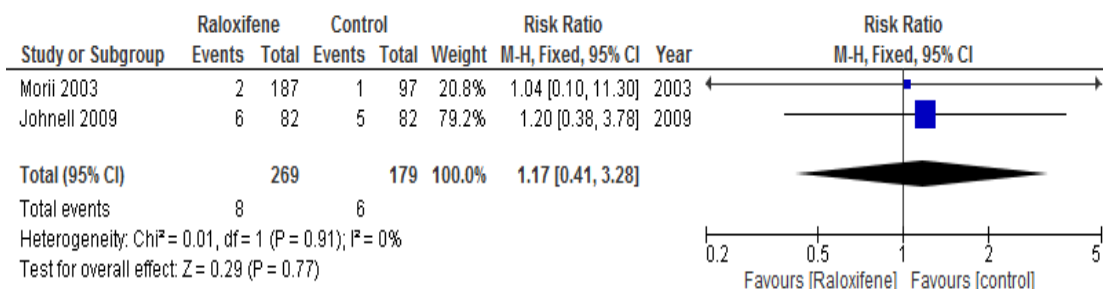
ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common Adverse events) จำแนกตามระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้ดังนี้

3.2.1 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย (Body as a whole-general disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [114] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 7,705 ราย ผลการศึกษาว่า การให้ยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d นาน 3 ปี มีความเสี่ยงของการเกิด Adverse events ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกายเพิ่มขึ้น 1.86 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 1.86; 95%CI 1.49-2.32)

3.2.2 ผลการเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ (Gastrointestinal disorders)

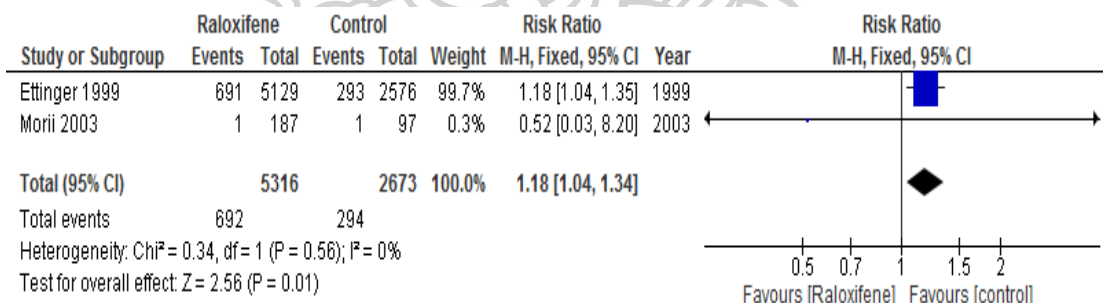
งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ มี 2 งานวิจัย [112, 113] เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี มีกลุ่มตัวอย่าง 448 ราย ผลการศึกษาพบว่าการได้รับยา Raloxifene ขนาด 60 mg/d นาน 1 ปี มีความเสี่ยงของการเกิด Adverse events ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.17; 95%CI 0.41-3.28) ดังแสดงในภาพที่ 20



ภาพที่ 20 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้

3.2.3 ผลการเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อการติดเชื้อต่าง ๆ (Infection and infestations)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ มี 2 งานวิจัย [113, 114] เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 - 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 7,989 ราย ผลการศึกษา พบว่าการได้รับยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d นาน 1 - 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อต่าง ๆ เพิ่มขึ้น 1.18 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 1.18; 95%CI 1.04-1.34) ดังภาพที่ 21



ภาพที่ 21 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อการติดเชื้อต่าง ๆ

3.2.4 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อระบบประสาท (Nervous system disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [113] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 284 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d นาน 1 ปี มีความเสี่ยงในการเกิด Adverse events ต่อระบบประสาทไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.17; 95%CI 0.01-4.23)

3.2.5 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อระบบสืบพันธุ์และความผิดปกติของเต้านม (Reproductive system and breast disorders)

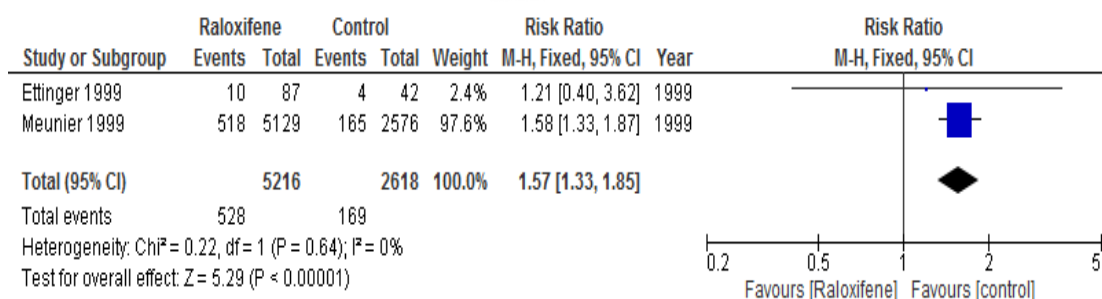
งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [113] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 284 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d นาน 1 ปี มีความเสี่ยงของการเกิด Advest events ต่อระบบสืบพันธุ์และการทำงานผิดปกติของเต้านมไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.17; 95%CI 0.01-4.23)

3.2.6 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อระบบหลอดเลือด (Vascular disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [113] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 284 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d นาน 1 ปี ทำให้มีความเสี่ยงของความผิดปกติของหลอดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.05; 95%CI 0.07-16.61)

3.2.7 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อระบบอื่น ๆ (Other system disorders)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ มี 2 งานวิจัย [114, 127] เป็นการศึกษาในยา Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 - 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 7,834 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Raloxifene ขนาด 60 - 120 mg/d เวลา 2 - 3 ปี ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิด adverse events ต่อระบบอื่น ๆ เพิ่มขึ้น 1.57 เท่าเมื่อ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 1.57; 95%CI 1.33-1.85) ดังแสดงในภาพที่ 22



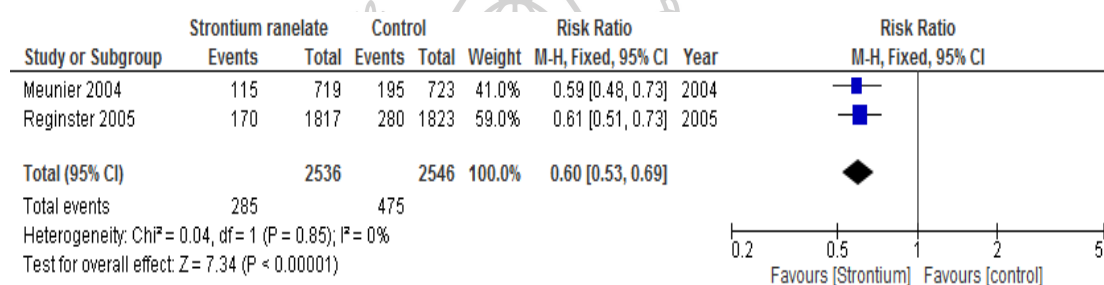
ภาพที่ 22 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Raloxifene ต่อความผิดปกติต่อระบบอื่น ๆ

C) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในยา Strontium ranelate

1. ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก

1.1 ประสิทธิภาพของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture)

งานวิจัยที่ถูกลำมาวิเคราะห์ มี 2 งานวิจัย [72, 131] เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d เป็นระยะเวลา 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 5,082 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Strontium ranelate 2 g/d นาน 3 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด vertebral fracture ได้ร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.60; 95%CI 0.53-0.69) ดังภาพที่ 23



ภาพที่ 23 Forest plot ของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture

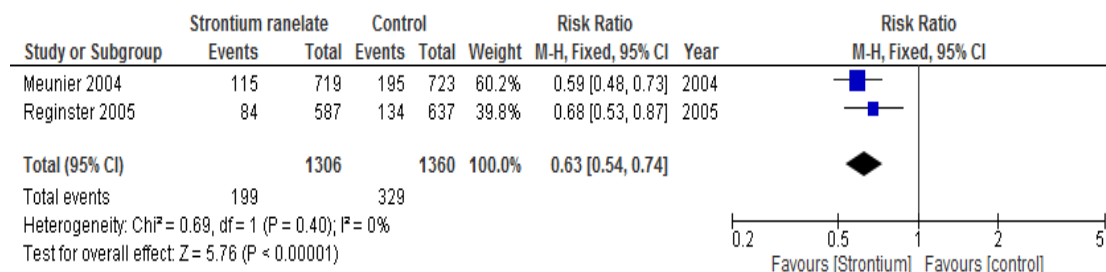
1.1.1 ประสิทธิภาพของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลังในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [72] ดังนั้นจึงไม่ถูกลำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d เป็นระยะเวลา 3 ปี มีกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาจำนวน 2,416 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Strontium ranelate 2 g/d นาน 3 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention) ได้ร้อยละ 45 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.55; 95%CI 0.42-0.72)

1.1.2 ประสิทธิภาพของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลังในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention)

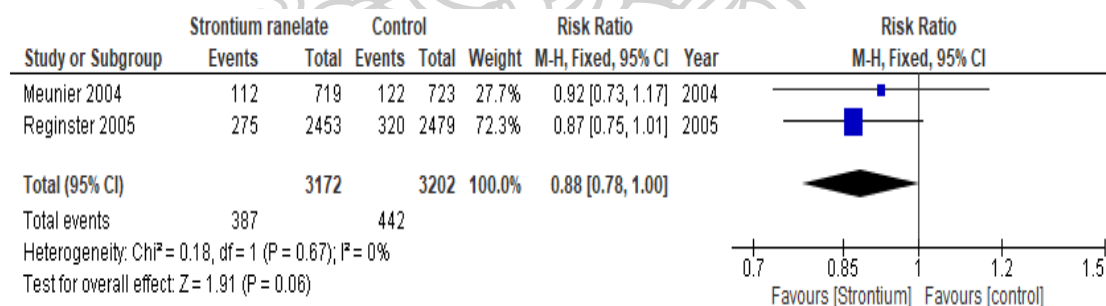
งานวิจัยจำนวน 2 งานวิจัย [72, 131] ถูกลำมาวิเคราะห์ เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี มีกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 2,666 ราย ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อนการให้ Strontium ranelate 2 g/d นาน 3 ปี ช่วยลด

ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำได้ (secondary prevention) ร้อยละ 37 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.63; 95%CI 0.54-0.74) ดังแสดงในภาพที่ 24



ภาพที่ 24 Forest plot ของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention)
อนทเมกระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture)

งานวิจัยที่ถูกลำนำวิเคราะห์มี 2 งานวิจัย [72, 131] เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 6,364 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Strontium ranelate 2 g/d นาน 3 ปี ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.88; 95%CI 0.78-1.00) ดังแสดงในภาพที่ 25



ภาพที่ 25 Forest plot ของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture

1.3 ประสิทธิภาพของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่สะโพก (Hip fracture)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [72] ดังนั้นจึงไม่ถูกลำนำวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี มีกลุ่มตัวอย่าง 4,932 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Strontium ranelate 2 g/d นาน 3 ปี ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.85; 95%CI 0.61-1.18)

1.4 ประสิทธิภาพของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่ข้อมือ (Wrist fracture)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [72] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d เป็นระยะเวลา 3 ปี มีกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 4,932 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Strontium ranelate 2 g/d เป็นระยะเวลา 3 ปี มีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกข้อมือหักไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.00; 95%CI 0.73-1.36)

2. ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก

2.1 ประสิทธิภาพของยา Strontium ranelate ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [134] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 178 ราย ผลการศึกษา พบว่า การให้ Strontium ranelate 2 g/d เป็นเวลา 2 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine จากค่าเริ่มต้น (baseline) ได้ร้อยละ 2.92 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 2.92; 95%CI 1.94-3.90)

2.2 ประสิทธิภาพของยา Strontium ranelate ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Femoral neck

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [134] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 178 ราย ผลการศึกษา พบว่า การให้ Strontium ranelate 2 g/d เป็นเวลา 2 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck จากค่าเริ่มต้น (baseline) ได้ร้อยละ 2.48 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 2.48; 95%CI 1.12-3.84)

3. ความปลอดภัยด้านการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

3.1 อุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (Serious adverse events) ของ Strontium ranelate

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [72] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 4,932 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Strontium ranelate 2 g/d นาน 3 ปี เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด Serious adverse events ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.00; 95%CI 0.92-1.11)

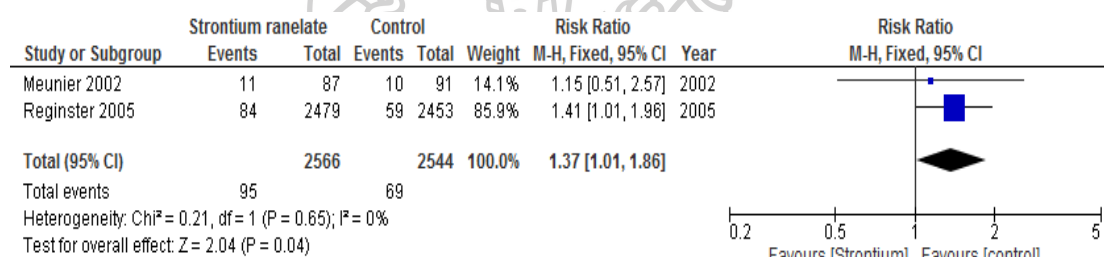
3.2 อุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common adverse events)

ของ Strontium ranelate

ผลการวิเคราะห์อุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common Adverse events) จำแนกตามระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้ดังนี้

3.2.1 อุบัติการณ์ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย (Body as a whole-general disorders)

งานวิจัยจำนวน 2 ฉบับ [72, 134] ถูกนำมาวิเคราะห์ ซึ่งเป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 - 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 5,110 รายในการวิเคราะห์ไม่พบ heterogeneity ($p = 0.65$, $i^2 = 0\%$) ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Strontium ranelate 2 g/d เป็นระยะเวลา 2 - 3 ปี ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิด adverse events ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกายเพิ่มขึ้น 1.37 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 1.37; 95%CI 1.01-1.86) ดังแสดงในภาพที่ 26



ภาพที่ 26 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย

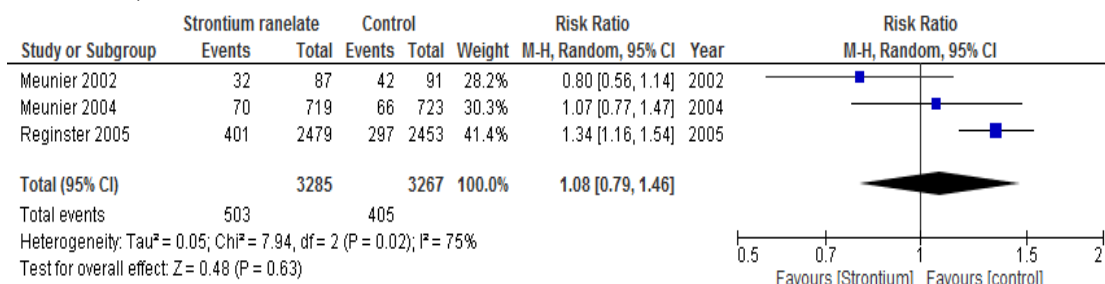
3.2.2 อุบัติการณ์ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [134] เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ Strontium ranelate 2 g/d เป็นเวลา 2 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด adverse events ต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ 0 ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.70; 95%CI 0.12-4.07)

3.2.3 อุบัติการณ์ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ (Gastrointestinal disorders)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ มี 3 งานวิจัย [72, 131, 134] เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 - 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 6,552 ราย ผลการศึกษา พบว่า การให้ยา Strontium ranelate 2 g/d นาน 3 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด

adverse events ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.08; 95%CI 0.79-1.46) ดังแสดงในภาพที่ 27



ภาพที่ 27 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้

3.2.4 อุบัติการณ์ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeleton disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [134] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 178 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Strontium ranelate 2 g/d เป็นเวลา 2 ปี พบความเสี่ยงต่อการเกิด adverse events ต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูกไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR=0.76; 95%CI 0.55-1.05)

3.2.5 อุบัติการณ์ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [134] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ Strontium ranelate 2 g/d นาน 2 ปี พบความเสี่ยงต่อการเกิด adverse events ต่อระบบทางเดินหายใจไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR=0.58; 95%CI 0.28-1.19)

3.2.6 อุบัติการณ์ของการเกิด Common adverse events จากยา Strontium ranelate ต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อ (Skin and subcutaneous tissue)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [72] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Strontium ranelate 2 g/d มีระยะเวลาในการศึกษา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ Strontium ranelate 2 g/d นาน 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด adverse events ต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น 1.35 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=1.35; 95%CI 1.05-1.73)

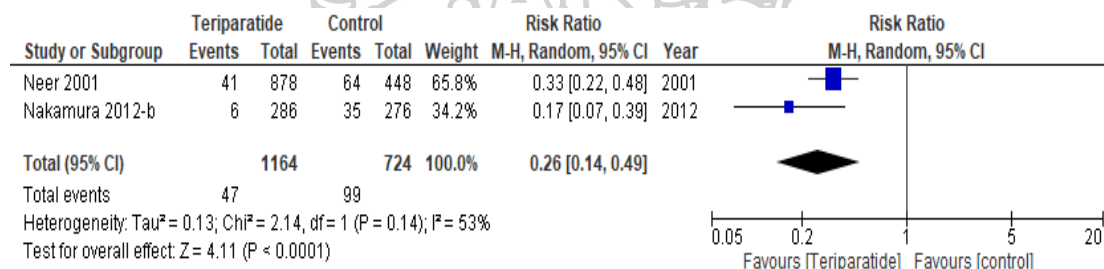
D) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในยา Teriparatide

1. ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก

1.1 ประสิทธิภาพของยา Teriparatide ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มี 2 งานวิจัย [80, 135] เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 - 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 56.5 $\mu\text{g}/\text{wk}$ เป็นระยะเวลา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,888 ราย และเป็นกลุ่มตัวอย่างที่เคยมีกระดูกหักมาก่อนทั้งสองงานวิจัย ดังนั้นผลลัพธ์ที่ได้จึงเป็นการแสดง ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) ของยา Teriparatide ด้วย

ผลพบว่า การให้ยา Teriparatide ขนาด 20 - 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 56.5 $\mu\text{g}/\text{wk}$ เป็นระยะเวลา 2 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) โดยเฉพาะในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention) ได้ร้อยละ 74 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.26; 95%CI 0.14-0.49) ดังภาพที่ 28



ภาพที่ 28 Forest plot ของยา Teriparatide ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture

1.2 ประสิทธิภาพของยา Teriparatide ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ มี 2 งานวิจัย [80, 135] เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 - 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 56.5 $\mu\text{g}/\text{wk}$ เป็นระยะเวลา 2 ปี มีกลุ่มตัวอย่างมีจำนวน 2,199 ราย ผลการศึกษา พบว่า การให้ Teriparatide ขนาด 20 - 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 56.5 $\mu\text{g}/\text{wk}$ เป็นระยะเวลา 2 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ได้ร้อยละ 39 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.61; 95%CI 0.45-0.82) ดังแสดงในภาพที่ 29



ภาพที่ 29 Forest plot ของยา Teriparatide ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture

1.3 ประสิทธิภาพของยา Teriparatide ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่สะโพก (Hip fracture)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [80] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 - 40 µg/d เป็นระยะเวลา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,637 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Teriparatide ขนาด 20 - 40 µg/d เป็นระยะเวลา 2 ปี ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหัก (Hip fracture) ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.62; 95%CI 0.17-2.31)

1.4 ประสิทธิภาพของยา Teriparatide ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่ข้อมือ (Wrist fracture)

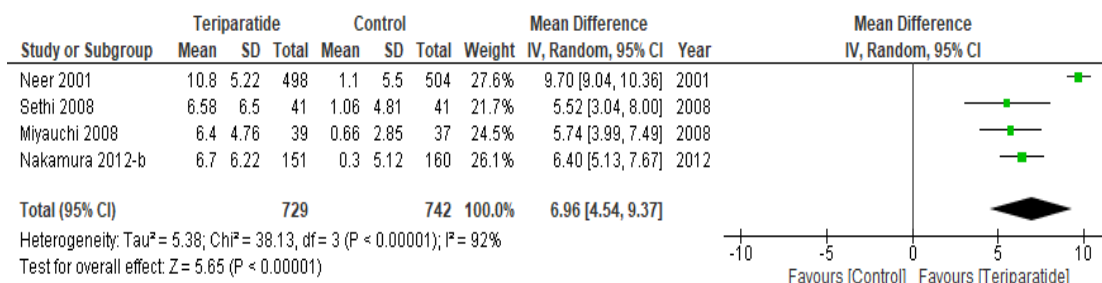
งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [80] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 - 40 µg/d เป็นระยะเวลา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,637 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Teriparatide ขนาด 20 - 40 µg/d เป็นระยะเวลา 2 ปี ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกข้อมือหัก (wrist fracture) ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.65; 95%CI 0.32-1.33)

2. ประสิทธิภาพต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก

2.1 ประสิทธิภาพของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ มี 4 งานวิจัย [80, 135, 140, 141] เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 µg/d และ 56.5 µg/wk มีระยะเวลาในการศึกษา 6 เดือน ถึง 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,471 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Teriparatide ขนาด 20 µg/d และ 56.5 µg/wk เป็นระยะเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar

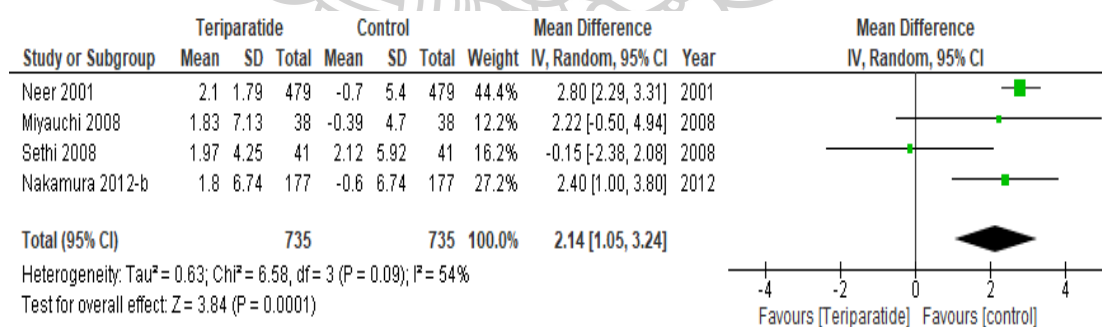
spine จากค่าเริ่มต้น (baseline) ร้อยละ 6.96 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD)= 6.96; 95%CI 4.54-9.37) ดังแสดงในภาพที่ 30



ภาพที่ 30 Forest plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine

2.2 ประสิทธิภาพของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Femoral neck

งานวิจัยที่ถูกลำดับไว้มี 4 งานวิจัย [80, 135, 140, 141] เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 µg/d และ 56.5 µg/wk เป็นระยะเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,470 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Teriparatide ขนาด 20 µg/d และ 56.5 µg/wk เป็นระยะเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck จากค่าเริ่มต้น (baseline) ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (MD = 2.14; 95%CI 1.05-3.24) ดังภาพที่ 31

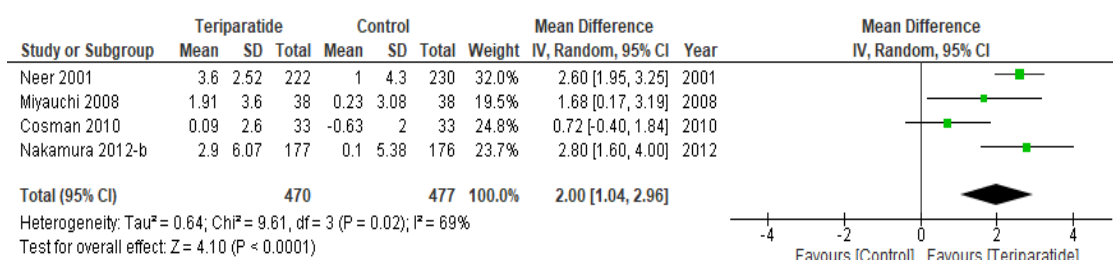


ภาพที่ 31 Forest plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck

2.3 ประสิทธิภาพของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total Hip (percentage change from baseline)

งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ มีจำนวน 4 งานวิจัย [80, 135, 140, 141] เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 µg/d และ 56.5 µg/wk เป็นระยะเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี มีจำนวนกลุ่ม

ตัวอย่างทั้งหมด 947 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Teriparatide ขนาด 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 56.5 $\mu\text{g}/\text{wk}$ เป็นระยะเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total hip จากค่าเริ่มต้น (baseline) ได้ร้อยละ 2.00 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 2.00; 95%CI 1.04-2.96) ดังภาพที่ 32

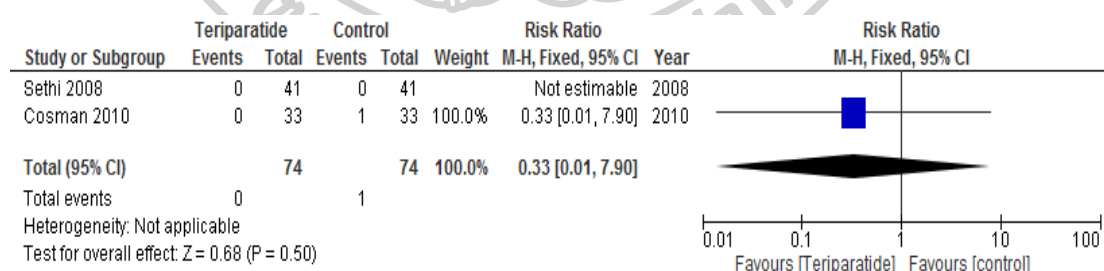


ภาพที่ 32 Forest plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total hip

3. ความปลอดภัยด้านการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

3.1 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (Serious adverse events) ของ Teriparatide

งานวิจัยที่ถูกลำนำวิเคราะห์ที่มี 2 งานวิจัย เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 56.5 $\mu\text{g}/\text{wk}$ เป็นระยะเวลา 2 ปี มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 148 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Teriparatide ขนาด 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 56.5 $\mu\text{g}/\text{wk}$ เป็นระยะเวลา 2 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด serious adverse events ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.33; 95%CI 0.01=7.90) ดังภาพที่ 33



ภาพที่ 33 Forest plot ของการเกิด serious adverse events จากยา Teriparatide

Teriparatide ต่อการเกิด Osteosarcoma

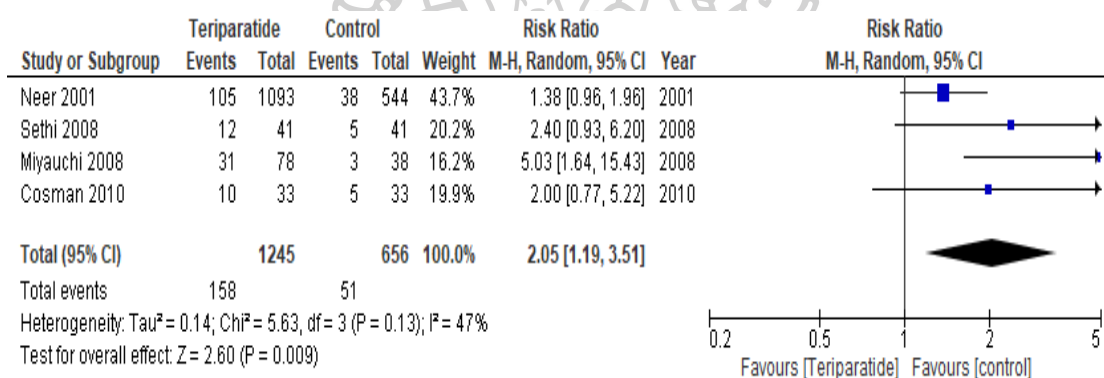
งานวิจัยที่มีการรายงานข้อมูลการเกิด Osteosarcoma มี 1 งานวิจัย คือ งานวิจัย Neer 2001 [80] ดังนั้นจึงไม่ถูกลำนำวิเคราะห์หือภิมาน มีกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 1,637 ราย ซึ่งผลการศึกษาไม่มีข้อมูลว่า ไม่พบอุบัติการณ์ (no incidence) ของการเกิด Osteosarcoma ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

3.2 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common adverse events)

อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common Adverse events) จำแนกตามระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้ดังนี้

3.2.1 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย (Body as a whole-general disorders)

งานวิจัยที่ถูกลำนำวิเคราะห์หามีจำนวน 4 งานวิจัย [80, 138, 140, 141] เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 - 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 56.5 $\mu\text{g}/\text{wk}$ เป็นระยะเวลา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 1,901 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Teriparatide ขนาด 20 - 40 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ 56.5 $\mu\text{g}/\text{wk}$ เป็นระยะเวลา 2 ปี มีความเสี่ยงของการเกิด Adverse events ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกายเพิ่มขึ้น 2.05 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 2.05; 95%CI 1.19-3.51) ดังภาพที่ 34



ภาพที่ 34 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย

3.2.2 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disorders)

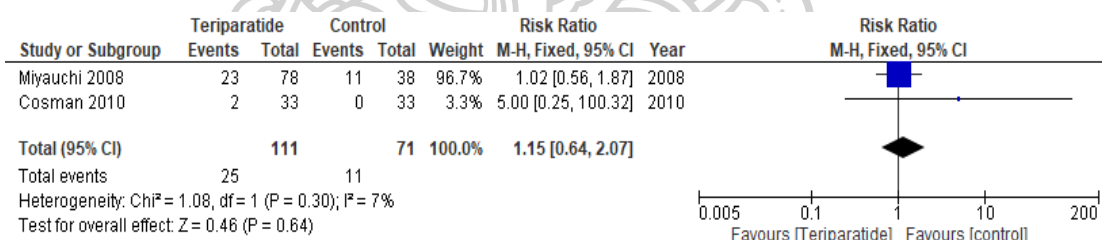
งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [138] ดังนั้นจึงไม่ถูกลำนำวิเคราะห์ห้อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 66 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Teriparatide ขนาด 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ เป็นระยะเวลา 6 เดือน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างจากกลุ่ม (RR= 3.00; 95%CI 0.13-71.07)

3.2.3 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย (Central and peripheral nervous system disorders)

งานวิจัยที่พบมีจำนวน 1 งานวิจัย [141] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์อภิमान เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 µg/d เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 82 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Teriparatide ขนาด 20 µg/d เป็นระยะเวลา 2 ปี มีความเสี่ยงของการเกิด Adverse events ต่อระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลายไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.33; 95%CI 0.01-7.95)

3.2.4 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ (Gastrointestinal disorders)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มีจำนวน 2 งานวิจัย [138, 140] เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20 µg/d เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 182 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Teriparatide ขนาด 20-40 µg/d เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีความเสี่ยงของการเกิด Adverse events ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.15; 95%CI 0.64-2.07) ดังภาพที่ 35



ภาพที่ 35 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้

3.2.5 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อ (Skin and subcutaneous tissue)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มีจำนวน 2 งานวิจัย [140, 141] เป็นการศึกษาในยา Teriparatide ขนาด 20-40 µg/d เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 198 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Teriparatide ขนาด 20-40 µg/d เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีความเสี่ยงของการเกิด Adverse events ต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.61; 95%CI 0.19-13.80) ดังภาพที่ 36



ภาพที่ 36 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อ

3.2.6 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Teriparatide ต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกาย (Other system disorders)

งานวิจัยที่พบมีจำนวน 1 งานวิจัย [138] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็นการศึกษานินยา Teriparatide ขนาด 20 µg/d เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 66 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Teriparatide ขนาด 20 µg/d เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกายไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.75; 95%CI 0.57-5.42)

E) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาน (meta-analysis) ในยา Tibolone

1. ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก

1.1 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture)

งานวิจัยที่พบมีจำนวน 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็นการศึกษานินยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษาประมาณ 2 - 3 ปี (2 ปี 10 เดือน) มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 4,506 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา 2 - 3 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ได้ร้อยละ 44 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.56; 95%CI 0.42-0.74)

1.1.1 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลังในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention)

งานวิจัยที่พบมีจำนวน 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็นการศึกษานินยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษาประมาณ 2 - 3 ปี (2 ปี 10 เดือน) มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 2,955 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา

2 - 3 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention) ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.70; 95%CI 0.48-1.00)

1.1.2 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่กระดูกสันหลังในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention)

งานวิจัยที่พบมีจำนวน 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็นการศึกษานินยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 - 3 ปี (2 ปี 10 เดือน) มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 1,191 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นระยะเวลา 2 - 3 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention) ได้ร้อยละ 60 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.40; 95%CI 0.25-0.63)

1.2 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture)

งานวิจัยที่พบมีจำนวน 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็นการศึกษานินยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษาประมาณ 2 - 3 ปี (2 ปี 10 เดือน) มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 4,506 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา 2 - 3 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ได้ร้อยละ 26 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.74; 95%CI 0.59-0.92)

1.2.1 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention)

งานวิจัยที่พบมีจำนวน 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็นการศึกษานินยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษาประมาณ 2 - 3 ปี (2 ปี 10 เดือน) มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 2,955 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา 2 - 3 ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention) ได้ร้อยละ 13 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.87; 95%CI 0.66-1.14)

1.2.2 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention)

งานวิจัยที่พบมีจำนวน 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิ
มาน เป็นการศึกษานินยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี 10 เดือน มีกลุ่ม
ตัวอย่างจำนวน 1,191 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา 2 - 3
ปี ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral
fracture) ในผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention) ได้ร้อยละ 47 เมื่อเปรียบเทียบกับ
กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.53; 95%CI 0.35-0.80)

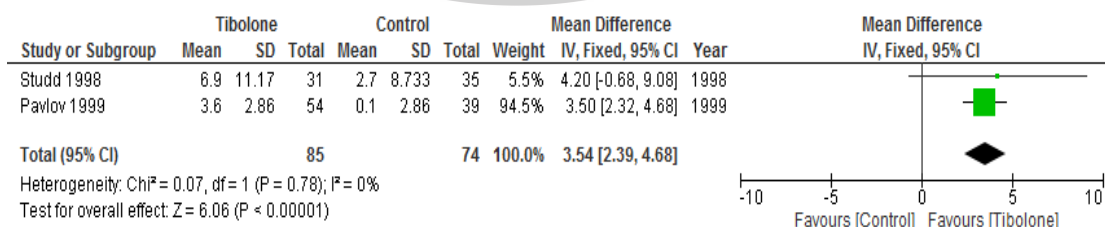
1.3 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่สะโพก (Hip fracture)

งานวิจัยที่พบมีจำนวน 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาน เป็น
การศึกษานินยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษาประมาณ 2 - 3 ปี (2 ปี 10 เดือน)
มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 4,506 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา
2 - 3 ปี มีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหัก (hip fracture) ได้ไม่
แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.72; 95%CI 0.32-1.61)

2. ประสิทธิภาพต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก

2.1 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก (percentage change from baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine

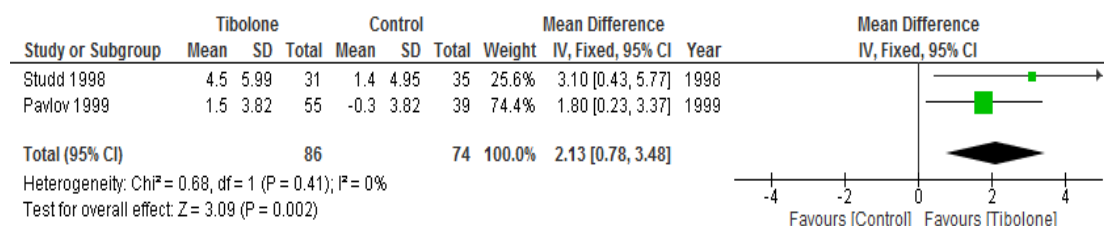
งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์มี 2 งานวิจัย [145, 146] เป็นการศึกษานินยา Tibolone ขนาด
2.5 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 159 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้
Tibolone ขนาด 2.5 mg/d มีเป็นเวลา 2 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง
Lumbar spine จากค่าเริ่มต้น (baseline) ได้ร้อยละ 3.54 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ (MD= 3.54; 95%CI 2.39-4.68) ดังแสดงในภาพที่ 37



ภาพที่ 37 Forest plot ของ Tibolone ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine

2.2 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck (percentage change from baseline)

งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มี 2 งานวิจัย [145, 146] ที่เป็นการศึกษาในยา Tibolone ขนาด 2.5 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 160 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Tibolone ขนาด 2.5 mg/d เป็นเวลา 2 ปี ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck จากค่าเริ่มต้น (baseline) ได้ร้อยละ 2.13 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD= 2.13; 95%CI 0.78-3.48) ดังภาพที่ 38



ภาพที่ 38 Forest plot ของ Tibolone ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck

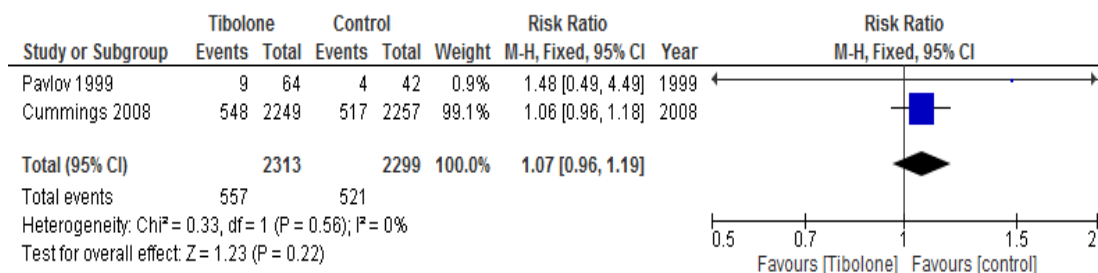
2.3 ประสิทธิภาพของยา Tibolone ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total hip (percentage change from baseline)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [146] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห้อภิมาน เป็นการศึกษาในยา Tibolone ขนาด 2.5 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 34 ราย ผลการศึกษาพบว่า การให้ Tibolone ขนาด 2.5 mg/d เป็นเวลา 2 ปี มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total hip จากค่าเริ่มต้น (baseline) ได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (MD= 5.60; 95%CI -4.22-15.42)

3. ความปลอดภัยด้านการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events)

3.1 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (Serious adverse events) ของ Tibolone

งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มี 2 งานวิจัย [143, 145] เป็นการศึกษาในยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d และ 2.5 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี ถูกนำมาวิเคราะห์ มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 4,612 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d และ 2.5 mg/d เป็นเวลา 2 – 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Serious adverse events ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 1.07; 95%CI 0.96-1.19) ดังภาพที่ 39



ภาพที่ 39 Forest plot ของการเกิด Serious adverse events จากยา Tibolone

3.1.1 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงของ Tibolone

ต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่ม ตัวอย่าง 4,506 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา 2 – 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด venous thromboembolism ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR= 0.56; 95%CI 0.19-1.66)

3.1.2 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงของ Tibolone

ต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองแตก (Stroke)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็น การศึกษาในยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง ทั้งหมด 4,506 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา 2 – 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Stroke เพิ่มขึ้น 2.16 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ (RR= 2.16; 95%CI 1.12-4.16)

3.2 อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common adverse events) ของ

Tibolone

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (Common Adverse events) จำแนกตามระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้ดังนี้

3.2.1 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Tibolone ต่อ

ระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่ม ตัวอย่างทั้งหมด 4,506 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา 2 –

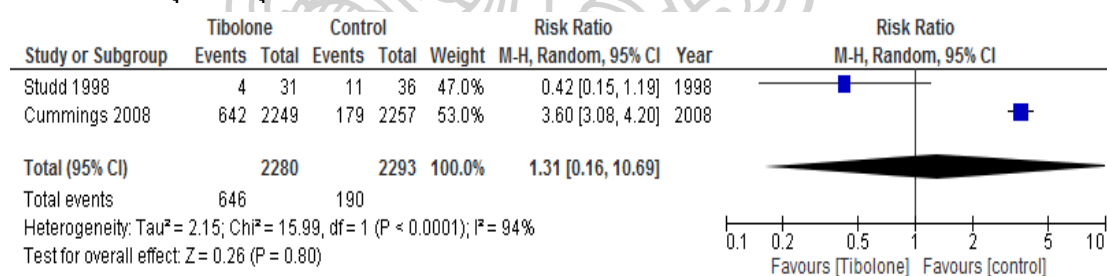
3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ 0.64 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.64; 95%CI 0.41-0.98)

3.2.2 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Tibolone ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ (Gastrointestinal disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 4,506 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา 2 – 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ 0.66 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.66; 95%CI 0.47-0.91)

3.2.3 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Tibolone ต่อระบบสืบพันธุ์และความผิดปกติของเต้านม (Reproductive system and breast disorders)

งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ 2 งานวิจัย [143, 146] เป็นการศึกษาในยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d และ 2.5 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 4,573 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d และ 2.5 mg/d เป็นเวลา 2 – 3 ปี เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด Adverse events ต่อระบบสืบพันธุ์และความผิดปกติของเต้านมไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (RR = 1.31; 95%CI 0.16-10.09) ดังภาพที่ 40



ภาพที่ 40 Forest plot ของการเกิด Common adverse events จากยา Tibolone ต่อระบบสืบพันธุ์และความผิดปกติของเต้านม

3.2.4 อุบัติการณ์การเกิด Common adverse events จากยา Tibolone ต่อระบบอื่น ๆ (Other system disorders)

งานวิจัยที่พบมี 1 งานวิจัย [143] ดังนั้นจึงไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ เป็นการศึกษาในยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d มีระยะเวลาในการศึกษา 2 – 3 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 4,506 ราย ผลการศึกษาพบว่า การได้รับ Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นเวลา 2 – 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิด Adverse events ต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกาย 0.75 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR= 0.75; 95%CI 0.62-0.92)

บทที่ 5 สรุป อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

1. สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่มที่มีโซ่บิสฟอสโฟเนตในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยทำการทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัยจำแนกตามยาแต่ละรายการจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย ตั้งแต่เริ่มต้นมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนพฤศจิกายน 2558 และสืบค้นจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ผลการศึกษาพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจำนวน 902 บทความ เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกรายงานวิจัยที่กำหนดไว้ พบงานวิจัยรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม จำนวน 23 งานวิจัย (51 บทความ) ซึ่งตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998 ถึง ค.ศ. 2014 มีกลุ่มตัวอย่างที่เป็นหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน อายุตั้งแต่ 45-95 ปี มีทั้งผู้ที่เคยหรือไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน มีระยะเวลาในการศึกษาตั้งแต่ 1 ปี ถึง 3 ปี โดยส่วนใหญ่เป็นงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกร้อยละ 91.30 และร้อยละ 8.70 ของงานวิจัยเป็นการให้แคลเซียมและวิตามินดี ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยพบว่า 22 งานวิจัยมีคุณภาพสูง (ร้อยละ 98.04)

ผลการศึกษาของยากลุ่มที่มีโซ่บิสฟอสโฟเนตในแต่ละรายการ เป็นดังนี้

Denosumab

ประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหัก พบว่า การให้ Denosumab ขนาด 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 1 - 3 ปี มีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสันหลังหักในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก (primary prevention) และป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p= 0.23-0.44$, $p= 0.24-0.44$ ตามลำดับ) และยังมีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิด Hip fracture ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมด้วยเช่นกัน ($p= 0.37-0.98$)

ประสิทธิผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก พบว่าการให้ยา Denosumab ขนาด 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 2 - 3 ปี มีประสิทธิผลในการเพิ่มร้อยละความหนาแน่นของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้น (baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine, Femoral neck และ Total Hip เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p= 6.18-8.02$, $p= 2.75-6.67$, $p= 3.94-5.06$ ตามลำดับ)

ด้านความปลอดภัยของการใช้ยาพบว่า การให้ยา Denosumab ขนาด 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 1 - 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious adverse events) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งผลต่อการเกิด serious infection และการเกิด neoplasm ($p=0.63-7.27$, $p=0.68-13.70$ ตามลำดับ)

การให้ยา Denosumab ขนาด 60 mg sc ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 1 - 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (common adverse events) ต่อระบบอวัยวะต่างๆ ได้หลายระบบ โดยพบว่า การให้ยา Denosumab มีความเสี่ยงในการทำให้เกิดผื่นเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p=1.30-2.26$)

Raloxifene

ประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหัก พบว่า การให้ยา Raloxifene ขนาด 60 -120 mg เป็นระยะเวลา 1 - 3 ปี มีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสันหลังหักในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก (primary prevention) และป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p=0.38-0.75$, $p=0.50-0.72$ ตามลำดับ)

ประสิทธิผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก พบว่า การให้ยา Raloxifene ขนาด 60 mg เป็นระยะเวลา 1 ปี มีประสิทธิผลในการเพิ่มร้อยละความหนาแน่นของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้น (baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine, Femoral neck และ Total Hip อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p=2.00-2.21$, $p=1.38-1.62$, $p=1.44-1.88$ ตามลำดับ)

ด้านความปลอดภัยของการใช้ยา พบว่า การให้ยา Raloxifene ขนาด 60 -120 mg เป็นระยะเวลา 1 - 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious adverse events) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.32-4.73$) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) จากยา Raloxifene ขนาด 60 mg ได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p=0.07-17.19$)

การให้ยา Raloxifene ขนาด 60 -120 mg มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (common adverse events) ต่อระบบอวัยวะต่างๆ ได้หลายระบบ โดยพบว่ายาเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด common adverse events ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย (Body as a whole-general disorder) เช่นการเกิดตะคริว (leg cramp), การติดเชื้อ (infection and infestations) และต่อระบบอื่น ๆ เช่น การเกิดอาการร้อนวูบวาบ (Hot flushes) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมได้อย่างมีนัยสำคัญทาง ($p=1.49-2.32$, $p=1.04-1.34$, $p=1.33-1.85$ ตามลำดับ)

Strontium ranelate

ประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหัก พบว่า การให้ยา Strontium ranelate ขนาด 2 g/d เป็นระยะเวลา 3 ปี มีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสันหลังหักในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก (primary prevention) และป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักซ้ำในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p=0.42-0.72$, $p=0.54-0.74$ ตามลำดับ)

ประสิทธิผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก พบว่า การให้ยา Strontium ranelate ขนาด 2 g/d เป็นระยะเวลา 3 ปี มีประสิทธิผลในการเพิ่มร้อยละความหนาแน่นของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้น (baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine และ Femoral neck เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=1.94-3.90$, $p=1.12-3.84$ ตามลำดับ)

ด้านความปลอดภัยของการให้ยา พบว่า การให้ยา Strontium ranelate ขนาด 2 g/d เป็นระยะเวลา 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious adverse events) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.92-1.11$)

การให้ยา Strontium ranelate ขนาด 2 g/d เป็นระยะเวลา 3 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (common adverse events) ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย (Body as a whole-general disorder) เช่น ปวดศีรษะ (headache) และต่อระบบผิวหนังเช่น ทำให้เกิดผื่น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=1.01-1.86$, $p=1.05-1.73$ ตามลำดับ)

Teriparatide

ประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหัก พบว่า การให้ยา Teriparatide ขนาด 20 – 40 µg/d และ 56.5 µg/wk เป็นระยะเวลา 2 ปี มีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสันหลังหักซ้ำในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention) และมีประสิทธิผลในการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักบริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p=0.14-0.49$, $p=0.45-0.82$ ตามลำดับ)

ประสิทธิผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก พบว่า Teriparatide ขนาด 20 µg/d และ 56.5 µg/wk เป็นระยะเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี มีประสิทธิผลในการเพิ่มร้อยละความหนาแน่นของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้น (baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine, Femoral neck และ Total Hip เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=4.54-9.37$, $p=1.05-3.24$, $p=1.04-2.96$ ตามลำดับ)

ด้านความปลอดภัยของการใช้ยา พบว่า การให้ยา Teriparatide ขนาด 20 – 40 µg/d เป็นระยะเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious adverse events) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p= 0.01-7.90$)

การให้ยา Teriparatide ขนาด 20 – 40 µg/d เป็นระยะเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (common adverse events) ต่อระบบอวัยวะต่างๆ ได้หลายระบบ โดยพบว่ายาเพิ่ม ความเสี่ยงต่อการเกิด common adverse events ต่อระบบอวัยวะทั่วไปของร่างกาย (Body as a whole-general disorder) เช่น ทำให้ปวดศีรษะ (headache) เกิดตะคริว (leg cramp) หรือเวียนศีรษะ (dizziness) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p= 1.19-3.51$)

Tibolone

ประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหัก พบว่า การให้ยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d เป็นระยะเวลา 2 - 3 ปี มีประสิทธิผลในการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่บริเวณกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และกระดูกหักที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) ($p= 0.42-0.74$, $p= 0.59-0.92$ ตามลำดับ) และมีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) ทั้งที่บริเวณกระดูกสันหลังและบริเวณอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p= 0.25-0.63$, $p= 0.35-0.80$ ตามลำดับ)

ประสิทธิผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก พบว่า การให้ยา Tibolone ขนาด 2.5 mg/d เป็นระยะเวลา 2 ปี มีประสิทธิผลในการเพิ่มร้อยละความหนาแน่นของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้น (baseline) ที่ตำแหน่ง Lumbar spine และ Femoral neck เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p= 2.39-4.68$, $p= 0.78-3.48$ ตามลำดับ)

ด้านความปลอดภัยของการใช้ยา พบว่า การให้ยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d และ 2.5 mg/d เป็นระยะเวลา 2 - 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious adverse events) เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p= 0.96-1.19$) แต่จะพบว่า การให้ยา Tibolone ทำให้มีความเสี่ยงทำให้เกิด Stroke เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p= 1.12-4.16$)

การให้ยา Tibolone ขนาด 1.25 mg/d และ 2.5 mg/d เป็นระยะเวลา 2 - 3 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป (common adverse events) ต่อระบบอวัยวะสืบพันธุ์ และความผิดปกติของเต้านมได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ($p= 0.16-10.69$)

2. อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษาที่ได้ สามารถอภิปรายผลในประเด็นต่าง ๆ ได้ ดังนี้

2.1 การสืบค้นข้อมูล

ในการสืบค้นข้อมูล ใช้ฐานข้อมูลการสืบค้นเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาชนิด systematic review และ meta-analysis อื่นที่มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา กลุ่มที่มีใช้บิซฟอสโฟเนตที่มีมาก่อนหน้านี้ คือ การศึกษาส่วนใหญ่จะใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์เป็นแหล่งข้อมูลสำคัญ และทุกการศึกษาจะใช้ฐานข้อมูล MEDLINE (pubmed), The Cochren Library (the Cochren Central Register of Controlled trial; CENTRAL) และฐานข้อมูล EMBASE เป็นหลักแต่ในงานวิจัยนี้ใช้เพียงฐานข้อมูล MEDLINE (pubmed) และ The Cochran Library (CENTRAL) เท่านั้น จึงอาจทำให้ผลการศึกษาดูแตกต่างกันได้บ้าง ทั้งนี้การสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูลภาษาไทยก็ไม่พบงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ทั้งนี้ฐานข้อมูลที่ใช้ อาจไม่ครอบคลุมงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการอื่น

2.2 การคัดกรองบทความที่เกี่ยวข้อง

การคัดกรองการศึกษาทั้ง 510 บทความที่ไม่ซ้ำกัน ใช้ผู้วิจัย 2 คนซึ่งเป็นอิสระต่อกัน ทำการคัดกรองด้วยวิธีการคัดกรองจากชื่อเรื่อง (title) และบทคัดย่อ (abstract) ในเบื้องต้นก่อน ค้นหาฉบับเต็ม (full-text) บทความที่มีความเห็นของผู้วิจัยทั้งสองคนไม่ตรงกัน จะขอข้อสรุปจากผู้วิจัยคนที่ 3 โดยการศึกษาส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60.16) ถูกคัดออก เนื่องจากมีคุณลักษณะของการศึกษาที่ไม่ตรงตาม inclusion criteria คือ ไม่ใช่กลุ่มผู้ป่วยที่สนใจ หรือไม่ใช่ผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา เป็นต้น

2.3 การประเมินคุณภาพงานวิจัย

สำหรับงานวิจัยนี้ที่เป็นการทบทวนงานวิจัยรูปแบบ RCTs การพิจารณาในประเด็นต่อไปนี้ได้แก่ การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยวิธีการสุ่ม (randomization) การสุ่มที่กระทำด้วยการปกปิด (allocate concealment) การปกปิด (blinding) ในกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา ผู้ให้การรักษา หรือผู้ประเมินผลลัพธ์ และการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ intention-to-treat จะช่วยหลีกเลี่ยงอคติในงานวิจัยและทำให้ได้ข้อสรุปที่ถูกต้องและได้ผลการวิจัยที่ใกล้เคียงความเป็นจริงมากที่สุด ซึ่งผลจากการประเมินคุณภาพ พบว่า การศึกษาที่ถูกคัดกรองเข้ามามีระเบียบวิธีการวิจัยที่ดี คือ ส่วนใหญ่มีการระบุวิธีการสุ่ม (randomization) (ร้อยละ 82.61) และการสุ่มที่กระทำโดยปกปิด (allocation concealment) (ร้อยละ 43.48) ด้วยการใช้ block of 4 หรือการใช้ computer ในการจัดกระทำ เป็นต้น และการศึกษาส่วนใหญ่มีการระบุข้อมูลที่ชัดเจนว่าเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ intention-to-treat (ร้อยละ 65.22) ส่วนการปิดบังกลุ่มตัวอย่าง ผู้รักษา หรือผู้วิเคราะห์ข้อมูลยังขาดความชัดเจน ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ได้ โดยมีระบุเพียงแต่ได้มีการปกปิดแบบ double blind หรือใช้คำว่า double-blind double dummy, identical placebo, identical appearance, weight and taste เป็นต้น

ทั้งนี้ในภาพรวมงานวิจัยส่วนใหญ่ จะมีความคล้ายคลึงกันของกลุ่มตัวอย่างในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยจะมีข้อมูลพื้นฐาน (baseline) ของกลุ่มตัวอย่าง และ ระยะเวลาที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาที่ใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม งานวิจัยส่วนใหญ่ จะมีการรายงานวิธีการศึกษาไม่ชัดเจน หรือไม่ได้ระบุ ทำให้คำตอบของการประเมินคุณภาพจะใช้คำว่า “Unsure” เป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะด้านความเหมือนหรือแตกต่างของการให้ยาอื่นร่วมในการทดลอง (co-interventions avoided or similar) ที่พบได้มากถึง ร้อยละ 95.65 ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ได้

ส่วนการศึกษาที่มีผลคะแนนการประเมินคุณภาพงานวิจัยต่ำนั้น พบว่ามักขาดข้อมูลด้านความร่วมมือในการใช้ยา (compliance) การไม่ระบุจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ออกจากการศึกษา (dropout rate) และการไม่ปกปิดกลุ่มตัวอย่างหรือผู้รักษา (open-label)

2.4 การสกัดข้อมูล

พบข้อมูลงานวิจัยที่ทำการรักษาในยา Denosumab มากที่สุด รองลงมา คือ Raloxifene และ Teriparatide ส่วนยา Strontium ranelate และ Tibolone นั้นมีการศึกษาค่อนข้างน้อย อาจเป็นเพราะยาทั้งสองรายการนี้ มีการรับรองให้ใช้ในแถบทวีปยุโรปเป็นส่วนใหญ่

ยาส่วนใหญ่มีข้อมูลงานวิจัยที่ถูกตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998 จนถึงปี ค.ศ. 2014 ซึ่งเป็นข้อมูลล่าสุดที่สืบค้นได้ ยกเว้นในยา Strontium และ Tibolone ที่งานวิจัยในยาทั้งสองนี้ ไม่ค่อยพบงานวิจัยใหม่ โดยงานวิจัยปีล่าสุดที่สืบค้นได้เป็นงานวิจัยตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 - 2008 นอกจากนี้ในยาอื่นการศึกษาในปีหลัง ๆ มักทำการศึกษาแยกย่อยจากงานวิจัยหลักเป็น subgroup study, extended study หรือรวมกลุ่มตัวอย่างบางส่วนของงานวิจัยหลักเข้าด้วยกัน ซึ่งการศึกษาเหล่านี้จะไม่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ร่วมกับงานวิจัยหลัก เนื่องจากเป็นกลุ่มตัวอย่างเดียวกัน ทำให้ถึงแม้จะสืบค้นบทความการศึกษาได้เป็นจำนวนมาก แต่ในบางประเด็นที่ทำการวิเคราะห์ มีจำนวนงานวิจัยที่นำข้อมูลมาเข้าสู่การวิเคราะห์ห่อภิมาณได้ค่อนข้างน้อย ดังนั้นผู้วิจัยเห็นว่า ควรมีการเพิ่มฐานข้อมูลที่ใช้ในการสืบค้น เพื่อให้ได้การศึกษาที่หลากหลายมากขึ้น

ในการสกัดข้อมูลเพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบข้อจำกัดทางด้านความครบถ้วนและความชัดเจนของข้อมูล เช่น มีการรายงานผลเป็นรูปกราฟ ผลการศึกษาเป็นข้อมูลรวมทั้งเพศชายและเพศหญิง หรือผลที่ได้เป็นค่าเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ใช่ค่าที่ผู้วิจัยต้องการนำไปใช้ในการวิเคราะห์ หรือการมีข้อมูลไม่ครบตามประเด็นที่ต้องการ ทำให้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณในบางหัวข้อ จะพบงานวิจัยที่มีข้อมูลเพียง 1 ฉบับเท่านั้น ทำให้ขาดผลจากงานวิจัยอื่นมาวิเคราะห์ร่วม ทั้งนี้ในกรณีที่การศึกษามีผลลัพธ์ไม่ชัดเจนหรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมทางผู้วิจัยได้มีการติดต่อสอบถามไปยังผู้ทำการศึกษารายทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (e-mail) ซึ่ง

ร้อยละ 83.33 ไม่ได้รับการตอบกลับ บางส่วนไม่มีช่องทางการติดต่อ และผู้ทำการศึกษาบางท่านเกษียณหรือเสียชีวิตแล้ว ซึ่งอาจเป็นผลจากการศึกษานั้นได้ตีพิมพ์มาเป็นระยะเวลาาน หรือมีการเปลี่ยนแปลงที่อยู่ของผู้ทำการศึกษา ดังนั้นผู้วิจัยหวังว่าในอนาคตหากได้รับการตอบกลับ ก็จะสามารณนำผลการศึกษานั้นเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ได้

ข้อจำกัดของการศึกษาอีกประการหนึ่ง คือ การศึกษา RCTs ส่วนใหญ่ของยาในกลุ่มที่มีไซบิสฟอสโฟเนตนี้ มีเกณฑ์คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างทั้งผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนและครอบคลุมไปยังผู้ที่มีภาวะกระดูกบางแต่มีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักเข้ามาในการศึกษาด้วย ซึ่งในการสกัดข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้มีการแยกข้อมูลในส่วนนี้อย่างชัดเจน ดังนั้นจึงอาจส่งผลกระทบต่อผลวิเคราะห์และอาจเป็นสาเหตุของการเกิด heterogeneity ได้

2.5 การวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางด้านประสิทธิผล และความปลอดภัยของยา

การศึกษานี้ได้รวบรวมงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณซึ่งมีความหลากหลายกว่างานวิจัยวิเคราะห์ห่อภิมาณที่ทำการศึกษาก่อนหน้านี้ จำแนกตามยาแต่ละรายการ ดังนี้

2.5.1 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Denosumab

ในการวิเคราะห์การป้องกันการเกิด vertebral fracture ของยา Denosumab ผู้วิจัยได้มีการนำงานวิจัยคุณภาพต่ำ (Nakamura 2014) เข้ามาร่วมวิเคราะห์ด้วย ซึ่งในการวิเคราะห์ไม่พบ heterogeneity ของการศึกษา และผลการศึกษาที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์ห่อภิมาณก่อนหน้านี้ เช่น งานวิจัยของ Keyserlingk และคณะ และการศึกษาของ Silva-Fernandez และคณะ [40, 86] มี แต่ให้ผลที่แตกต่างจากงานวิจัยของ Anastasilakis และคณะ อาจเนื่องมาจากงานวิจัยวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Anastasilakis และคณะนั้น ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก โดยมีกลุ่มตัวอย่างเพียง 919 ราย และมีการรวมกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ใช่หญิงวัยหมดประเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนเข้ามาด้วย [37]

ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture, hip fracture และ wrist fracture และการวิเคราะห์ประสิทธิผลในการใช้เป็น primary prevention และ secondary prevention สืบค้นไม่พบงานวิจัยวิเคราะห์ห่อภิมาณอื่น เนื่องจากงานวิจัยโดยมากมีรายงานผลการเกิดกระดูกหักโดยไม่ได้ระบุตำแหน่งของการเกิดกระดูกหักที่ชัดเจน ยกเว้นข้อมูลจากงานวิจัยวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Freemantle และคณะ ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบ network meta-analysis ระหว่างยา Denosumab, ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต และยาในกลุ่มที่มีไซบิสฟอสโฟเนตอื่น ๆ เช่น Raloxifene, Strontium ranelate และ Teriparatide เปรียบเทียบกับยาหลอก และยาอื่น ๆ ในการศึกษา (Mixed treatment comparison) ให้ผลการศึกษาประสิทธิผลในการป้องกันการเกิด vertebral fracture และ hip fracture ที่สอดคล้องกัน คือ การให้ยา Denosumab ช่วยป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่

(new vertebral fracture) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก และ ช่วยป้องกันการเกิด nonvertebral fracture และ hip fracture ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกับยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ดังเช่น Risedronate และ Zoledronic acid ด้วยเช่นกัน แต่มีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากการให้ยาหลอกในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่ข้อมือ [147] ส่วนผลทางด้านประสิทธิผลของการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture พบว่าไม่สอดคล้องกัน และในการศึกษานี้ไม่พบงานวิจัยที่มีข้อมูลของการเกิดกระดูกหักที่ข้อมือ แต่จากการที่งานวิจัยของ Freemantle และคณะเป็นการวิเคราะห์ห่อถักการศึกษา ในรูปแบบ indirect comparison ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ที่รวบรวมการศึกษา RCTs ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยตรง (direct or head-to-head comparison) ดังนั้นจึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผลการศึกษาที่ได้มีความแตกต่างกันได้

ทางด้านการศึกษาวิเคราะห์ประสิทธิผลในการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกจาก baseline ที่ตำแหน่งต่าง ๆ พบว่าสอดคล้องกับงานวิจัยทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Silva-Fernandez และคณะ เช่นกัน [86]

ความเสี่ยงของการเกิด serious adverse events ทั้งการเกิดการติดเชื้อที่รุนแรง หรือการเกิด neoplasm สอดคล้องกับหลายงานวิจัยได้แก่ งานวิจัยของ Anastasilakis และคณะและงานวิจัยของ Keyserlingk และคณะ [37, 40] และสำหรับผลของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไป พบว่าสอดคล้องกับงานวิจัย Silva-Fernandez และคณะ [86]

อย่างไรก็ตามในการวิเคราะห์ข้อมูลของยา Denosumab ในด้านต่าง ๆ นั้น พบงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มีการเกิด Heterogeneity อยู่หลายการศึกษา เช่น การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck พบ heterogeneity จากงานวิจัย 2 ฉบับ ที่มีความแตกต่างของขนาดการศึกษาที่แตกต่างกันและการวิเคราะห์อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง พบ heterogeneity จากงานวิจัยจำนวน 4 ฉบับที่นำมาศึกษาซึ่งจากการสังเกตของผู้วิจัยพบว่า สาเหตุของความแตกต่างนั้น อาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาเนื่องจากการศึกษา Bone 2008 ที่ถูกนำไปวิเคราะห์นั้น มีข้อมูลของผู้ที่มีภาวะกระดูกบาง (osteopenia) รวมอยู่ด้วย ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทดลองตัดการศึกษา Bone 2008 ออกจากการวิเคราะห์ แล้วทำการวิเคราะห์ใหม่ จึงไม่พบ heterogeneity แต่อย่างไรก็ตามในการวิเคราะห์หาสาเหตุของ heterogeneity ควรใช้วิธีการ Meta-regression ในการวิเคราะห์เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องซึ่งในการศึกษานี้ผู้วิจัยไม่ได้มีการทำ Meta-regression แต่อย่างใด

ทั้งนี้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Denosumab มีข้อจำกัดทางด้านจำนวนงานวิจัยที่ถูกนำมาเข้าวิเคราะห์ห่อถัก ส่งผลให้ในหลาย

ๆ ผลลัพธ์มาจากข้อมูลของงานวิจัยเพียง 1 ฉบับเท่านั้น และไม่มีข้อมูลจากการศึกษาอื่นเข้ามาวิเคราะห์ร่วม ทำให้ความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ลดลงและบางครั้งไม่สามารถสรุปผลได้ เนื่องจากไม่พบงานวิจัยใดที่มีข้อมูล หรือมีข้อมูลไม่ชัดเจน เช่น การป้องกันการเกิด wrist fracture หรืออุบัติการณ์การเกิด Osteonecrosis of the Jaw เป็นต้น

2.5.2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Raloxifene

จากการที่การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Cranney และคณะไม่สามารถวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture ได้เพราะขนาดกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกันมากของงานวิจัย 2 ฉบับ คือ Ettinger 1999 (MORE trial) และ Lufkin 1998[41]ซึ่งในการศึกษานี้งานวิจัยทั้งสองฉบับดังกล่าวได้ถูกนำมาศึกษาด้วยเช่นกัน และผู้วิจัยสืบค้นงานวิจัยเพิ่มเติมได้อีก 1 ฉบับ คือ งานวิจัย Morii 2003จึงทำการวิเคราะห์งานวิจัยทั้ง 3 ฉบับร่วมกัน พบผลลัพธ์ที่ไม่สอดคล้องจากงานวิจัยอื่น คือ พบว่าการให้ยา Raloxifene มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหักไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม เมื่อวิเคราะห์หาสาเหตุพบว่าในขั้นตอนการวิเคราะห์พบ heterogeneity ของการศึกษาและพบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) ดังภาพที่ 88 ในภาคผนวก ข ซึ่งอาจเป็นผลจาก งานวิจัย Lufkin 1998 เป็นงานวิจัยขนาดเล็ก และการมีรูปแบบการวัดผลที่แตกต่างจากงานวิจัยอื่น คือ วัดผลการหักของกระดูกเป็นความสูงของกระดูกที่ลดลง ซึ่งผู้วิจัยได้ทดลองตัดงานวิจัยที่คิดว่าเป็นสาเหตุออกไป เมื่อทำการวิเคราะห์ใหม่จึงไม่พบ heterogeneity และพบว่าประสิทธิภาพของการให้ยา Raloxifene สอดคล้องกับงานวิจัยวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Seeman และคณะ ที่พบว่า Raloxifene มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด vertebral fracture เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก [38] อย่างไรก็ตามในการหาสาเหตุของการเกิด heterogeneity ควรใช้วิธี Meta-regression เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้อง

ทางด้านประสิทธิภาพของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture ซึ่งพบว่าการให้ยา Raloxifene มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Maclean และคณะ [89]แต่ในการวิเคราะห์ พบ heterogeneity และ publication bias ด้วยเช่นกัน ดังภาพที่ 89 ในภาคผนวก ข ซึ่งเป็นผลจากความแตกต่างของรูปแบบการเก็บข้อมูลของงานวิจัย Lufkin 1998 เมื่อทดลองตัดข้อมูลออก จึงไม่พบ heterogeneity

ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา Raloxifene ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูกสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ คือ การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Cranney และคณะ [41]

ในการวิเคราะห์ผลของยา Raloxifene ต่อการเกิด venous thromboembolism นั้น พบข้อมูลจากงานวิจัย 3 ฉบับ แต่มี 1 งานวิจัยที่ไม่พบอุบัติการณ์ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

ซึ่งเป็นงานวิจัยที่มีระยะเวลาการศึกษาน้อยที่สุด คือ 1 ปี ผลการศึกษาที่ได้จากการวิเคราะห์ไม่สอดคล้องกับการศึกษาทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Adomaityte และคณะ ที่พบว่าทำให้ Raloxifene ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด venous thromboembolism เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [26] เนื่องจากงานวิจัยของ Adomaityte และคณะเป็นการศึกษาอุบัติการณ์การเกิด venous thromboembolism ในหญิงวัยหมดประจำเดือน ซึ่งเป็นคนละกลุ่มตัวอย่างกับการศึกษา นี้ จึงทำให้มีความหลากหลายของงานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ผล และอีกส่วนหนึ่ง อาจเป็นผลจากความแตกต่างของขนาดการศึกษา เนื่องจากงานวิจัย Meunier 1999 เป็นงานขนาดเล็กมีกลุ่มตัวอย่างเพียง 129 ราย ในขณะที่การศึกษา Ettinger 1999 มีขนาดของกลุ่มตัวอย่าง 6,828 ราย และในการวิเคราะห์พบ heterogeneity ซึ่งควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ทางด้านอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไปต่อการติดเชื้อและระบบอื่น ๆ เช่น การเกิด อาการร้อนวูบวาบ (hot flushes) หรือเกิดตะคริว (leg cramp) เป็นต้นพบว่า การได้รับยา Raloxifene มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Cranny และคณะ [41]

ทั้งนี้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Raloxifene มีข้อจำกัดทางด้านจำนวนงานวิจัยที่ถูกนำมาเข้าวิเคราะห์ห่อภิมาณและความครบถ้วนของข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์ ส่งผลให้ในหลาย ๆ ผลลัพธ์มาจากข้อมูลของงานวิจัยเพียง 1 ฉบับเท่านั้น และไม่มีข้อมูลจากการศึกษาอื่นเข้ามาวิเคราะห์ร่วม ทำให้ความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ลดลง

2.5.3 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Strontium ranelate

ประสิทธิผลของยา Strontium ranelate ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมของ O'Donnell และคณะ และการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Kanis และคณะ โดยพบว่า Strontium ranelate มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิด vertebral fracture ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม [39, 92] ส่วนผลการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture ซึ่งพบว่าทำให้ยา Strontium ranelate มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งให้ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Boonen และคณะ แต่แตกต่างกับการศึกษาทบทวนวรรณกรรม ของ O'Donnell และคณะ และการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Kanis และคณะ [33, 39, 92] เหตุที่ผลการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ มีความแตกต่างจากการผลการศึกษาของ Kanis และคณะ เนื่องจากการศึกษาของ Kanis และคณะ [92] วัดผลการศึกษาซึ่งมีระยะเวลาการศึกษาเฉลี่ย 4.6 ปี ในขณะที่การศึกษานี้ผู้วิจัยได้นำผลการศึกษาที่ 3 ปี มาวิเคราะห์ ดังนั้นระยะเวลาในการศึกษาที่แตกต่างกันอาจส่งผลต่อประสิทธิผลของการใช้ยาได้ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

ในการขยายระยะเวลาของการศึกษาต่อไป สำหรับผลการศึกษาด้านประสิทธิผลของยา Strontium ranelate ที่ใช้ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่สะโพก พบว่ายา Strontium ranelate มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่สะโพกแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์อภิมานของ Kanis และคณะ [92]

ประสิทธิผลต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกจากค่าเริ่มต้นในยา Strontium ranelate พบว่าสอดคล้องกับงานวิจัยทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์อภิมานของ O'Donnell และคณะ โดยพบว่าการใช้ยา Strontium ranelate สามารถช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine และ Femoral neck ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการวิเคราะห์พบว่าการใช้ Strontium ranelate เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงได้ 1.10 เท่า แต่ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ O'Donnell และคณะ เช่นกัน [39]

ทั้งนี้ มีบางงานวิจัยวิเคราะห์อภิมานที่สืบค้นได้ไม่พบข้อมูลวิเคราะห์อภิมานด้านการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ [33, 92]

อย่างไรก็ตามในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Strontium ranelate มีข้อจำกัดทางด้านจำนวนงานวิจัยที่ถูกนำมาเข้ามาวิเคราะห์อภิมาน และความครบถ้วนของข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ ส่งผลให้ในหลาย ๆ ผลลัพธ์มาจากข้อมูลของงานวิจัยเพียง 1 ฉบับเท่านั้น และไม่มีข้อมูลจากการศึกษาอื่นเข้ามาวิเคราะห์ร่วม ทำให้ความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ลดลงและบางครั้งไม่สามารถสรุปผลได้ เนื่องจากไม่พบงานวิจัยใดที่มีข้อมูล เช่น อุบัติการณ์การเกิด Stroke จากยา Strontium ranelate เป็นต้น

2.5.4 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Teriparatide

ในการศึกษาประสิทธิภาพของยา Teriparatide ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture และในการใช้เป็น secondary prevention ถึงแม้จะพบ heterogeneity ในการวิเคราะห์ แต่ผลการศึกษาสอดคล้องกับงานวิจัยวิเคราะห์อภิมานของ Han และคณะ [35] ทั้งนี้สาเหตุของการเกิด heterogeneity อาจมีความเกี่ยวข้องกับความถี่ของการให้ยาที่แตกต่างกัน ซึ่งในการศึกษาจะมีทั้งการให้ยาแบบวันละครั้ง และการให้ยาสัปดาห์ละครั้ง รวมถึงมีความแตกต่างของขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาด้วย ดังนั้นจึงควรมีการวิเคราะห์หาสาเหตุของการเกิด Heterogeneity ต่อไป ส่วนผลในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture พบว่า Teriparatide มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยวิเคราะห์อภิมานของ Han และคณะ [35]

ประสิทธิผลของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูก ตำแหน่ง Lumbar spine, Femoral neck และ Total Hip จากการวิเคราะห์งานวิจัย 3 ฉบับรวมกัน พบ heterogeneity และ publication bias ดังภาพที่ 90 – 92 ในภาคผนวก ข ซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องกับผลของขนาดการศึกษา ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษา และระยะเวลาที่ใช้การศึกษาที่แตกต่างกัน ผลการศึกษาพบว่า Teriparatide มีประสิทธิผลในการเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกจาก baseline ทั้งสามตำแหน่งได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Han และคณะ ที่ให้ผลการศึกษาเป็นในทิศทางเดียวกัน [35] อย่างไรก็ตามควรมีการนำข้อมูลไปทำการวิเคราะห์หาสาเหตุของ heterogeneity เพิ่มเติม

Teriparatide มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วไปต่อระบบอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เช่น อาการปวดศีรษะ แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียว งานวิจัยทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Cranney และคณะ [79]

อย่างไรก็ตามในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Teriparatide มีข้อจำกัดทางด้านจำนวนงานวิจัยที่ถูกลำเอียงเข้ามาวิเคราะห์ห่อภิมาณ และความครบถ้วนของข้อมูลที่น่าวิเคราะห์ เช่น รายงานข้อมูลการเกิด Osteosarcoma ที่มีข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดที่ไม่ชัดเจน ส่งผลให้ในหลาย ๆ ผลลัพธ์มาจากข้อมูลของงานวิจัยเพียง 1 ฉบับเท่านั้น และไม่มีข้อมูลจากการศึกษาอื่นเข้ามาวิเคราะห์ร่วม ทำให้ความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ลดลง

2.5.4 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Tibolone

การศึกษาประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหัก และอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา Tibolone พบข้อจำกัดในการวิเคราะห์เนื่องจาก ผลการสืบค้นข้อมูลพบเพียง 1 งานวิจัย คืองานวิจัย Cummings 2008 ซึ่งเป็นการศึกษาในปี ค.ศ. 2008 ที่ทำการศึกษาผลการป้องกันการเกิดกระดูกหักจากยา Tibolone และภายหลังจากงานวิจัยดังกล่าวได้ถูกยุติการศึกษาไปก่อนระยะเวลาที่กำหนด (3 ปี) โดยมีระยะเวลาการติดตามผลการศึกษาเฉลี่ย 2 ปี 10 เดือน (34 เดือน) เนื่องจากพบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Tibolone มีความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดสมองแตก (stroke) เพิ่มมากขึ้น ก็สืบค้นไม่พบงานวิจัย RCTs ที่ทำการศึกษาหลังจากปี ค.ศ. 2008 อีกซึ่งงานวิจัยอื่นของยา Tibolone ที่สืบค้นได้ เป็นงานวิจัยขนาดเล็กและไม่ได้มีการวัดผลเป็นอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก และสืบค้นไม่พบงานวิจัยวิเคราะห์ห่อภิมาณที่ทำการศึกษาประสิทธิผลของยาในการป้องกันการเกิดกระดูกหักเช่นกัน นอกจากนี้ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักของงานวิจัย Cummings 2008 นี้ เป็นการศึกษาใน Tibolone ขนาด 1.25 mg ซึ่งเป็นขนาดที่น้อยกว่าการใช้ในการรักษาปกติ คือ 2.5 mg/d ดังนั้นผลลัพธ์ของงานวิจัยเพียง 1 ฉบับ จึงอาจทำให้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลลดลง

ประสิทธิผลของยา Tibolone ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นมวลกระดูก พบงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของยาต่อความหนาแน่นมวลกระดูกทั้งหมด 4 ฉบับ แต่ถูกคัดออกในขั้นตอนของการคัดเลือกงานวิจัยเข้าสู่การวิเคราะห์จำนวน 2 ฉบับเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่เป็นโรคกระดูกพรุน ทำให้งานวิจัยที่ถูกนำมาวิเคราะห์ที่มีจำนวน 2 งานวิจัย และเป็นงานวิจัยขนาดเล็ก ผลการวิเคราะห์ไม่พบ heterogeneity ซึ่งผลการศึกษาพบว่า Tibolone มีประสิทธิผลในการเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกจาก baseline ที่ตำแหน่ง Lumbar spine และ Femoral neck มากกว่ากลุ่มควบคุม และสอดคล้องกับข้อมูลในการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Modelska และ Cummings [42] ยกเว้นประสิทธิผลในการเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกจาก baseline ที่ตำแหน่ง Total Hip ที่พบว่า Tibolone มีประสิทธิผลแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตาม จากการที่ Tibolone เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในบางประเทศทางแถบทวีปยุโรป ดังนั้นหากขยายผลการศึกษาไปยังงานวิจัยที่ทำการศึกษาในแถบทวีปยุโรป อาจจะทำให้ได้ข้อมูลที่ครอบคลุมมากขึ้น แต่ในการศึกษานี้ผู้วิจัยไม่ได้มีการใช้ฐานข้อมูลที่ครอบคลุมถึงงานวิจัยทางฝั่งยุโรป จึงทำให้มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะนำมาใช้ในการวิเคราะห์

การศึกษานี้มีข้อเด่น คือ มีวิธีการศึกษาที่ทำการสืบค้นข้อมูลด้วยกระบวนการที่เป็นระบบและมีการวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาในกลุ่มที่มีใช้บิสฟอสโฟเนต จำนวน 5 รายการซึ่งมีความหลากหลาย มีการศึกษาในผลลัพธ์ที่วัดการหักของกระดูก ความหนาแน่นของมวลกระดูกที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้น และอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งเป็นข้อมูลที่สามารบประเมินได้ชัดเจน อีกทั้งยังเป็นเป้าหมายหลักของการรักษาโรคกระดูกพรุน นอกจากนี้งานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามาศึกษาเป็นรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่มีคุณภาพสูงทำให้ผลการศึกษาที่ได้บ่งบอกถึงประสิทธิผลของยาและสามารถนำไปใช้ได้และการศึกษาที่ถูกคัดกรองเข้ามามีระเบียบวิธีการวิจัยที่ดี

3. ข้อจำกัดของงานวิจัย

การศึกษายังมีข้อจำกัดในการนำผลการศึกษาไปใช้ได้แก่ งานวิจัยที่ถูกคัดเลือกในการศึกษานี้อาจไม่ครอบคลุมงานวิจัยทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง เนื่องจากข้อจำกัดในการเข้าถึงฐานข้อมูลที่ใช้ในการสืบค้นและการจำกัดเฉพาะงานวิจัยที่เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น และการสืบค้นข้อมูลยังไม่ครอบคลุมงานวิจัยอื่น ๆ เช่น งานวิจัยที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสาร งานวิจัยจากงานประชุมต่าง ๆ หรืองานวิจัยที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา นอกจากนี้งานวิจัยบางเรื่องอาจไม่ถูกคัดเข้าเนื่องจากข้อจำกัดทางด้านความครบถ้วนและความชัดเจนของข้อมูล เช่น มีการรายงานผลเป็นรูปกราฟ ผลการศึกษาเป็นข้อมูลรวมทั้งเพศชายและเพศหญิง หรือการมีข้อมูลไม่ครบตามประเด็น

ที่ต้องการ ข้อจำกัดของการศึกษาอีกประการหนึ่ง คือ ยากลุ่มที่มีไซบิสฟอสโฟเนตส่วนใหญ่ถูกนำมาใช้เป็นทางเลือกในการรักษาและมีเงื่อนไขในการสั่งจ่ายยา ทำให้บางงานวิจัยจึงมีกลุ่มตัวอย่างที่ครอบคลุมไปยังผู้ที่มีภาวะกระดูกบางแต่มีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักสูงซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาเข้ามาในมาเป็นส่วนหนึ่งในการศึกษาด้วย ดังนั้นจึงอาจส่งผลกระทบต่อผลการวิเคราะห์ห่อถึมานได้

4. ข้อเสนอแนะ

4.1 ข้อเสนอแนะจากการศึกษา

บุคลากรทางการแพทย์สามารถนำผลที่ได้จากการศึกษานี้ไปใช้เป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกใช้ยากลุ่มที่มีไซบิสฟอสโฟเนตในการรักษาหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนได้ โดยระยะเวลาของการศึกษาสูงสุดที่ระยะเวลา 3 ปี หรือในยาบางรายการมีระยะเวลาสูงสุด 2 ปี ซึ่งยังไม่ครอบคลุมประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาในระยะยาว ดังนั้นหากผู้ป่วยต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ควรมีการติดตามผลการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

4.2 ข้อเสนอแนะเพื่อทำการศึกษาต่อไป

4.2.1 ทำการศึกษาโดยเพิ่มฐานข้อมูลที่ใช้ในการสืบค้นงานวิจัยให้ครอบคลุมงานวิจัยในหลายรูปแบบ เช่น งานวิจัยที่มีการตีพิมพ์ในแถบทวีปยุโรป งานวิจัยที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสาร งานวิจัยจากงานประชุมต่าง ๆ หรืองานวิจัยที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา เพื่อให้ได้จำนวนงานวิจัยที่ครอบคลุมและมีความหลากหลายมากขึ้น

4.2.2 ทำการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาที่มีไซบิสฟอสโฟเนต เปรียบเทียบกับการได้รับยากลุ่มอื่นๆ เช่น เปรียบเทียบกับยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต ซึ่งถูกใช้เป็นยาลำดับแรกในการรักษา หรือเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม ฮอร์โมนทดแทน หรือยาในกลุ่มที่มีไซบิสฟอสโฟเนตอื่นๆ เป็นต้น

4.2.3 ทำการศึกษาผลของการใช้ยาในระยะยาวทั้งทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย เนื่องจากการรักษาโรคกระดูกพรุนจะใช้เวลาค่อนข้างนานในการรักษา



ภาคผนวก ก
ผลการประเมินคุณภาพบทความตามเกณฑ์ Maastricht Amsterdam scale

ตารางที่ 6 ผลการประเมินคุณภาพบทความตามเกณฑ์ 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 outcome?	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)
Bone 2008[108]	Yes	Unsure	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	High (6)
Cosman 2010[138]	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
Cummings 2008[143]	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (8)
Cummings 2009[101]	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
Ettinger 1999[114]	No	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	High (7)
Johnell 2009[112]	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
Lufkin 1998[128]	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)
McClung 2006[109]	Yes	Unsure	Yes	No	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (6)
Meunier 1999[127]	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
Meunier 2002[134]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (10)
Meunier 2004[131]	Yes	Unsure	Yes	Yes	No	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
Miyauchi 2008[140]	yes	yes	Yes	yes	yes	Unsure	Unsure	No	Unsure	Yes	Unsure	High (6)
Miyauchi 2010[139]	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (8)
Morii 2003[113]	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	High (8)
Nakamura 2012-a [99]	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Unsure	High (6)
Nakamura 2012-b [135]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes		Yes	Yes	High (9)
Nakamura 2014[98]	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Low(5)

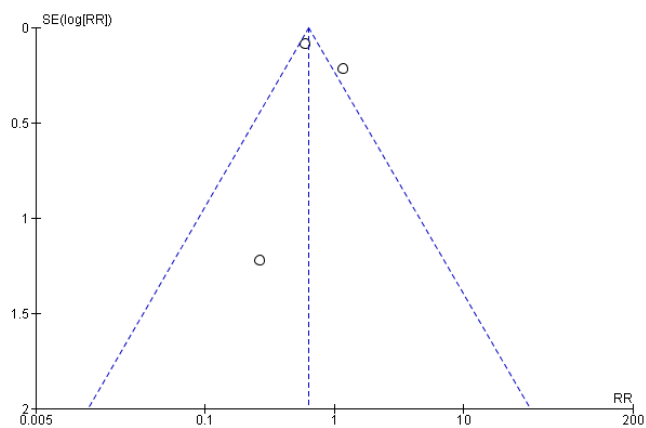
	1. Was the method of randomization adequate?	2. Was the treatment allocation concealed?	3. Were the groups similar at baseline regarding the most	4. Was the patient blinded to the intervention?	5. Was the care provider blinded to the intervention?	6. Was the outcome assessor blinded to the intervention?	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)
Neer 2001[80]	Yes	Unsure	Yes	Unsure	Unsure	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
Pavlov 1999[145]	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (7)
Reginster 2005[72]	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	High (8)
Seeman 2010[100]	Yes	Unsure	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	High (6)
Sethi 2008[141]	Yes	Unsure	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High (6)
Studd 1998[146]	Yes	Yes	Yes	Yes	Unsure	Unsure	Unsure	Yes	Yes	Yes	Unsure	High (7)



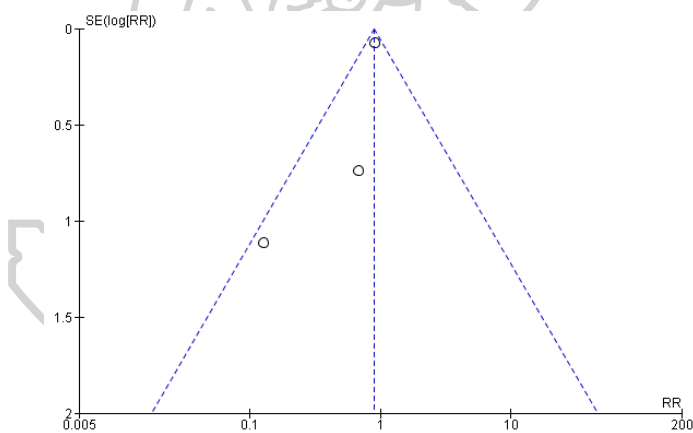
ภาคผนวก ข

Funnel plot

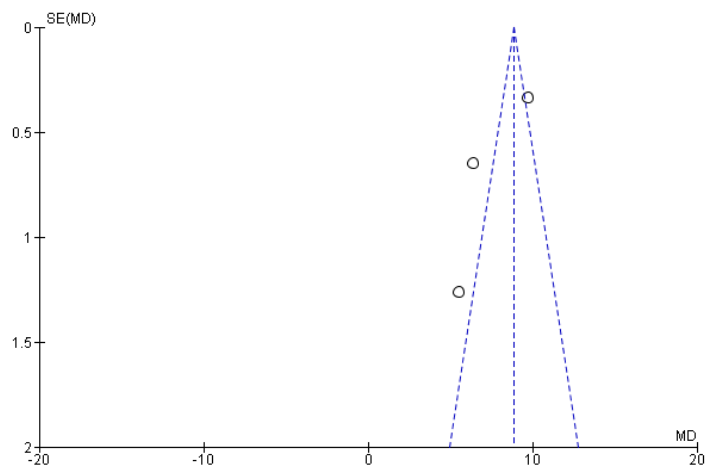
Funnel plot



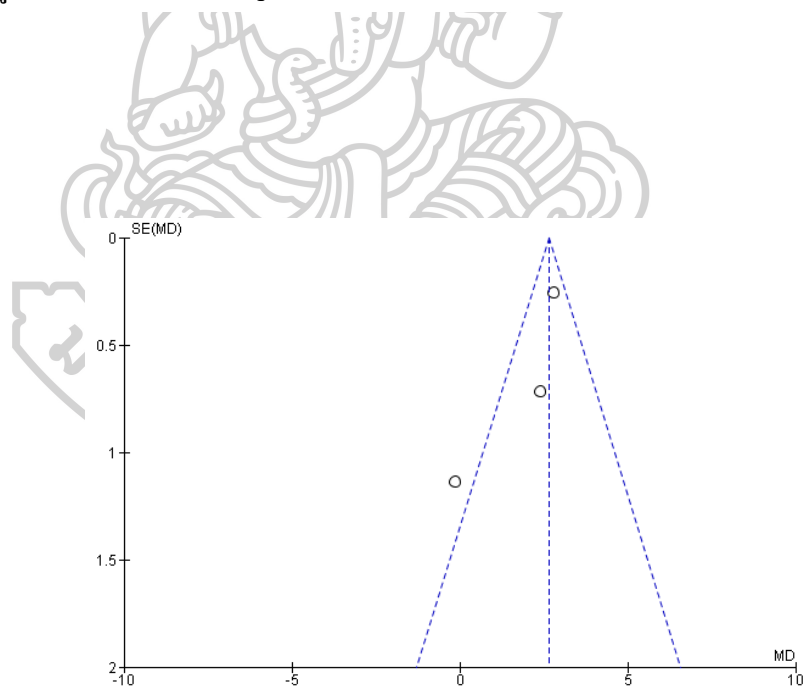
ภาพที่ 41 Funnel plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด vertebral fracture



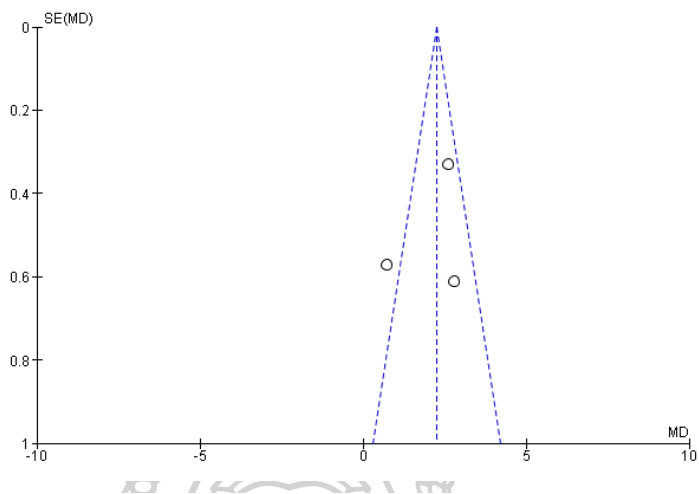
ภาพที่ 42 Funnel plot ของยา Raloxifene ในการป้องกันการเกิด nonvertebral fracture



ภาพที่ 43 Funnel plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Lumbar spine



ภาพที่ 44 Funnel plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Femoral neck



ภาพที่ 45 Funnel plot ของยา Teriparatide ต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง Total hip



รายการอ้างอิง

1. มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย. คณะกรรมการจัดทำคู่มือแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน. (2553). แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน 2553. เข้าถึงเมื่อ 11 มิถุนายน. เข้าถึงได้จาก http://www.topf.or.th/ckfinder/userfiles/files/topf_pdf/cpg53_th04.pdf
2. Wright, Nicole C. et al. (2014). "The Recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the united states based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine." **Journal of Bone and Mineral Research** 29, 11 (November): 2520-26.
3. International Osteoporosis Foundation. (2010). **The Eastern european and central asian regional audit: Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in 2010**. Accessed Feb 02. Available from <https://www.iofbonehealth.org/eastern-european-central-asian-audit>
4. International Osteoporosis Foundation. (2011). **The Middle east and africa regional audit: Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in 2011**. Accessed Feb 02. Available from <https://www.iofbonehealth.org/data-publications/regional-audits/middle-east-africa-audit>
5. Hernlund, E. et al. (2013). "Osteoporosis in European union : medical management, epidemiology and economic burden." **Arch Osteoporos** 8, 136 (October): 1-115.
6. International Osteoporosis Foundation. (2013). **The Asia-Pacific regional audit: Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in 2013**. Accessed Feb 02. Available from <https://www.iofbonehealth.org/data-publications/regional-audits/asia-pacific-regional-audit>
7. Looker, Anne C. et al. (2012). "Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United states 2005-2008." **NCHS data brief**, no. 93 (April): 1-8.
8. Looker, Anne 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.
9. PEW Research Center. (2014). **Attitudes about aging: A global perspective**. Accessed Jan 1. Available from <http://www.pewglobal.org/2014/01/30/attitudes-about-aging-a-global-perspective/>

10. นัศรเลิศ พงษ์ไชยกุล, บรรณาธิการ. (2552). **ตำราโรคกระดูกพรุนเล่ม 1**. กรุงเทพฯ: โอเอสดีคพับลิชชิ่ง.
11. ลดาชาติ แต่พงษ์โสรัถ. (2014). "กระดูกพรุน : ระบาดวิทยาสาเหตุการตรวจวินิจฉัยการรักษา." **J Sci Technol MSU** 33, 5 (September-October): 526-36.
12. Szulc, Pawel., and Mary L. Bouxsein. **Vertebral Fracture Initiative Part I, Overview of osteoporosis: Epidemiology and clinical management**. Accessed Mar 1. Available from https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Vertebral%20Fracture%20Initiative/IOF_VFI-Part_I-Manuscript.pdf
13. Jonhnel, O., and J. A. Kanis. (2006). "An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures." **Osteoporos Int** 17 (September): 1726-33.
14. สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข. (2548). **แนวทางเวชปฏิบัติเรื่องโรคกระดูกพรุน**. ชุมชนุสภกรณการเกษตรแห่งประเทศไทย: ม.ป.ท.
15. Holroyd , Christopher., Cyrus Cooper, and Elaine Dannuson. (2008). " Epidemiology of osteoporosis." **Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism** 22, 5: 671-85.
16. Reginster, Jean-Yves., and Nansa Burlet. (2006). " Osteoprosis: A still increasing prevalence." **Bone** 38, 2, supplement 1 (Febuary): S4-S9.
17. Patarawan Woratanarat., Wiwat Wajanavisit., and Wichien Loahacharoensombat. (2005). "Cost analysis of osteoporotic hip fractures." **J Med Assoc Thai** 88, supplement 5: S96-S104.
18. สมชาย พัฒนอาจกูร. (2548). "Strategy for the prevention of osteoporotic fractures." **เวชสารแพทย์ทหารบก** 58, 3 (กรกฎาคม-กันยายน): 233-44.
19. ราชวิทยาลัยแพทย์อโรปีดิกส์แห่งประเทศไทยและมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย. **ร่างฉบับประชาพิจารณ์แนวปฏิบัติบริการสาธารณสุขโรคกระดูกพรุนพ.ศ. 2553**. เข้าถึงเมื่อ 11 มิถุนายน. เข้าถึงได้จาก www.rcost.or.th/thai/data/2553/Osteoporosis.pdf
20. National Osteoporosis Foundation. (2014). **Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis**. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation.
21. National Osteoporosis Guideline Group. (2016). **Osteoporosis clinical guideline for prevention and treatment: Executive summary 2016**. Accessed May 2. Available from

https://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf

22. Segal, Elena., Ada Tamir., and Sophia Ish-Shalom. (2003). " Compliance of osteoporotic patients with different tratment regimens." **Imaj** 5 (December): 859-62.
23. นั้ตรเลิศ พงษ์ไชยกุล, บรรณาธิการ. (2552). **ตำราโรคกระดูกพรุนเล่ม 2**. กรุงเทพฯ: โฮลิสติกพับลิชซิ่ง.
24. Jeremiah, Michael P. et al. (2015). "Diagnosis and management of osteoporosis." **American Family Physician** 92, 4 (August): 261-68.
25. Gehret, Candis. (2010). "Denosumab: A new therapy for osteoporosis." **Cleveland Clinic Pharmacotherapy update** 13, 1 (January-February): 30-8.
26. Adomaityte, J., M. Farooq., and R. Qayyum. (2008). "Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal woman: a meta-analysis." **Thrombosis and Haemostasis** 99, 2: 338-42.
27. Vestergaard, Peter. (2012). "Raloxifene for the treatment of postmenopausal osteoporosis." **Int J Clin Rheumatol** 7, 3: 261-69.
28. Messalli, Enrico M., Scaffa, Cono. (2009). "Long term of safety and Efficacy of Raloxifene in the prevention and treatment of Postmenopausal osteoporosis : an update." **International journal of Women's Health** 1: 11-20.
29. European Medicines Agency. (2014). "EPAR summary for the public : Protelos." **European Medicines Agency Science Medicines Health**: 1-3.
30. McGreevy, Cora., and David Williams. (2011). "Safety of drugs used in the treatment of osteoporosis." **Ther Adv Drug Saf** 2, 4: 159-72.
31. Larmarca, Marca. **The role of hormone replacement therapy (HRT) and tibolone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis**. Accessed February 24. Available from <http://www.intechopen.com/books/osteoporosis/the-role-of-hormonereplacement-therapy-hrt-and-tibolone-in-the-prevention-and-treatment-of-postmeno>
32. องค์การอาหารและยา. **งานบริการข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพทางอินเทอร์เน็ต**. เข้าถึงเมื่อ 23 มีนาคมเข้าถึงได้จาก <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/DSerch.asp?id=drug>

33. Boonen, Steven. et al. (2005). "Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies." **Osteoporos Int** 16: 1291-98.
34. Murad, Mohammad Hussan. et al. (2012). "Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis." **J Clin Endocrinol Metab** 97, 6 (June): 1876-80.
35. Han, S.-L., and S.-L. Wan. (2012). "Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trial." **Int J Clin Pract** 66, 2 (February):199-209.
36. Dören, Martina., Jan-Åke Nilsson. and Olof Johnell. (2003). "Effects of specific postmenopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis." **Human Reproductive**18, 8: 1737-46.
37. Anastasilakis, A. D. et al. (2009). "Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and meta-analysis." **Horm Metab Res** 41: 721-29.
38. Seeman, Ego. et al. (2006). "Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis." **Osteoporos Int** 17: 313-16.
39. O'Donnell, Siobhan. et al. (2006). "Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (review)." **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Accessed May 11. Available from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005326.pub2/full>
40. Keyserlingk, Camilla von. et al. (2011). "Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: A meta-analysis." **Semin Arthritis Rheum** 41: 178-86.
41. Cranney, Ann. et al. (2002). "Meta-Analysis of Raloxifene for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis." **Endocrine Reviews** 23, 4: 524-28.
42. Modelska, Katharina., and Steven Cummings. (2002). "Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials." **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 87, 1: 16-23.

43. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. **Pharmacovigilance: ศัพท์ที่ควรรู้**. เข้าถึงเมื่อ 2 กุมภาพันธ์. เข้าถึงได้จาก <http://ccpe.pharmacycouncil.org/>
44. จิตติมา ฐิตวัฒน์. การรายงานความปลอดภัย. เข้าถึงเมื่อ 2 กุมภาพันธ์. เข้าถึงได้จาก <http://www.tm.mahidol.ac.th/th/tropical-medicine-knowledge/book-clinic/Textbook-of-Clinical-Research/377-398.pdf>.
45. National Institute of Health. (2000). "Osteoporosis prevention diagnosis and therapy." **NIH consensus statement** 17, 1 (March): 1-45.
46. Sattaya Rojanasathien., and Sirichai Luevitoonvechkij. (2005). "Epidemiology on hip fracture in Chiang mai." **J Med Assoc Thai** 88, supplement 5: S105-S109.
47. Sarpong, Eric M. (2014). **Change in osteoporosis medication use and expenditures among woman (age ≥ 50), United States, 2000 to 2011**. Accessed Mar 3. Available from http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st442/stat442.shtml
48. Lane, Nancy E. (2006). "Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis." **American journal of obstetrics and gynecology** 194, supplement 2 (August): S3-S11.
49. Riggs, B. L., and L. J. Melton III. (1995). "The worldwide problem of osteoporosis: Insights afforded by epidemiology." **Bone** 17, 5, supplement (November): S505-S511.
50. สุรศักดิ์ ไชยสงค์ และคณะ. (2556). "ต้นทุนของผู้ป่วยในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน." การประชุมวิชาการและนำเสนอผลงานระดับชาติ ครั้งที่ 5 ณ คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยสารคาม, 16-17 กุมภาพันธ์.
51. Looker, Anne C. et al. (1997). "Prevalence of Low Femoral Bone Density in Older U.Ss adults from NHANES III." **Journal of bone and mineral research** 12, 11: 1761-8.
52. National Health and Nutrition Examination Survey. **National Health and Nutrition Examination survey III : Osteoporosis**. Accessed Nov 21. Available from <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/databriefs/osteoporosis.pdf>
53. World Health Organization. (2004). "WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level." **Summay Meeting report** (May): 1-13.
54. International Osteoporosis Foundation. (2012). **The Latin America Regional Audit : Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in 2012**. Accessed Jan 10. Available from www.iofbonehealth.org

55. International Osteoporosis Foundation. (2009). **The Asian Audit : Epidemiology, costs and burden in Asia 2009**. Accessed Jan 10. Available from https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Asia/Asian_regional_audit_2009.pdf
56. International Osteoporosis Foundation. (2009). **The Asian audit: Thailand**. Accessed Jan 10. Available from <http://www.iofbonehealth.org/asian-audit>
57. Kobchitt Limpaphayom, Khunying, et al. (2001). "Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai woman." **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society** 8, 1: 65-9.
58. The North American Society.(2010). "Management Osteoporosis in Postmenopausal woman: 2010 position statement of The North American Menopause Society." **Menopause** 17, 1: 25-54.
59. Cosman, F. (2014). " Clinician's guide to prevent and treatment of osteoporosis." **Osteoporos Int** 25 : 2359-81.
60. Camacho, Pauline M. et al. (2016). "American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2016." **Endocrine practice** 22, supplement 4 (September): 1-42.
61. Reginster, J. -Y. (2004). "Prevention of postmenopausal osteoporosis with pharmacological therapy: practices and possibilities." **Journal of internal medicine** 255: 615-28.
62. Hillier, Teresa A. et al. (2011). "The WHO absolute fracture risk models (FRAX): Do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis?." **Journal of bone and mineral research** 26, 8 (August): 1774-82.
63. ปญญฐพร กิ่งแก้ว และคณะ. (2556). การประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน. เข้าถึงเมื่อ 11 พฤษภาคม. เข้าถึงได้จาก <http://www.hitap.net/research/17581>
64. National Institute for Health and Care Excellence.(2014). "Osteoporosis overview". **NICE Pathway: 1-16**.
65. Rossouw, Jacques E. et al. (2002). "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy

- postmenopausal woman: Principal results from the woman's health initiative randomized controlled trial. **JAMA** 288, 3 (July): 321-33.
66. Klop, C. et al. (2015). "Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the U.K.: 2000-2010." **Osteoporos Int** 26: 1919-28.
67. Transparencymarketresearch. **Osteoporosis drugs market by drug class bisphosphonates, calcitonin, RANK Ligand inhibitors, parathyroid hormone therapy (PTH), selective estrogen receptor modulators (SERMs), other estrogen therapy and vitamin D and calcium)-global industry analysis, pipeline analysis, size, share, growth, trends & forecast 2014-2020**. Accessed Mar 24. Available from <http://www.transparencymarketresearch.com/osteoporosis-drug-market.html>
68. Cadarette, Suzanne M. et al. (2008). "Trends in drug prescribing for osteoporosis after hip fracture, 1995-2004." **The journal of rheumatology** 35, 2 (February): 319-26.
69. Cadarette, S. M. et al. (2012). "Osteoporosis medication prescribing in British Columbia and Ontario: impact of public drug coverage." **Osteoporos Int** 23: 1475-80.
70. Kim, J. et al. (2015) "Comparison of the prescribing pattern of bisphosphonate and raloxifene in Korean women with osteoporosis: from a National Health Insurance claims database." **PLoS One** 10, 6 (June): 1-13.
71. Huifeng Yun. et al. (2014). "Patterns and predictors of osteoporosis medication discontinuation and switching among medicare beneficiaries." **BMC Musculoskeletal Disorder** 15, 112: 1-12.
72. Reginster, J. Y. et al. (2005). "Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study." **J Clin Endocrinol Metab** 90, 5 (May): 2816-22.
73. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2013). "PSUR assessment report: Strontium ranelate." **European Medicines Agency Science Medicines Health** (April): 1-78.
74. Bolland, Mark J., and Andrew Grey. (2014). "A comparison of adverse event and fracture efficacy data for strontium ranelate in regulatory documents and the publication record." **BMJ Open** 4: 1-8.

75. Reginster, Jean-Yves. (2014). "Cardiac concerns associated with strontium ranelate." **Expert Opinion on Drug Safety** 13, 9: 1203-1213. Reginster, J. Y. **Cardiac concerns associated with strontium ranelate.** *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(9):1203-13.
76. Horák, Pavel., Martina Skácelová., and Ahmed Kazi. (2017). "Role of Strontium Ranelate in the Therapy of Osteoporosis." **J Rheum Dis Treat** 3, 2: 1-6.
77. Servier laboratory. (2014). **Direct healthcare professional communication : New restricted indication and monitoring recommendations for the use of Protelos (strontium ranelate).** Accessed Mar 28. Available from http://www.servier.com/sites/default/files/DHPC_Protelos/Strontium%20ranelate%20-%20DHPC%20-%20UK.pdf
78. Reginster, J.-Y., et al. (2015). "The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis." **Osteoporos Int** 26: 1667-71.
79. Cranney, Ann. et al. (2006). "Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review." **CMAJ** 175, 1 (July): 52-9.
80. Neer, Robert M. et al. (2001). "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis." **N Engl J Med** 344, 19 (May): 1434-41.
81. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. **Public Assessment Report- Tibelia 2.5 mg tablets, Tibolone-Mithra 2.5 mg tablets, Tibolone 2.5 mg tablets.** Accessed Mar 28. Available from <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con686306.pdf>
82. World Health Organization. (2010). **Pharmaceuticals: restriction in use and availability.** Accessed Mar 28. Available from <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17126e/s17126e.pdf>
83. Akzo Nobel. **Press release : FDA says tibolone not approvable as a menopause treatment in the U.S..** Accessed Mar 28. Available from https://www.afm.nl/registers/kgi_documents/200606020000000068_Press%20release%20FDA%20says%20not%20approvable%20as%20a%20menopause%20treatment%20in%20the%20U.S.pdf

84. Claire Tilstone, ed. (2009). "Drug safety advice, Tibolone (Livail): increase risk of breast cancer recurrence." **Drug safety update** 2, 7: 1-8.
85. World Health Organization. (2009). "Safety of medicines: Tibolone." **WHO Pharmaceuticals newsletter** 2: 1-11.
86. Silva-Fernández, Lucía. et al. (2013) "Denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic literature review." **Rheumatol Clin.** 9, 1: 42-52.
87. Lin, T. et al. (2012). "Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis." **Int J Clin Pract** 66, 4(April): 399-408.
88. Zhenyu Zhou. et al. (2014). "Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: A meta-analysis." **Int J Clin Exp Pathol** 7, 5 (May): 2113-22.
89. MacLean, Catherine. et al. (2008). "Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or osteoporosis: Systematic review." **Annals of Internal Medicine** 148, 3:197-213.
90. The university of York center for review and dissemination. **Database of abstracts of review of effects (DARE): Quality-assessed review.** Accessed May 11. Available from <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12008103109>
91. Fujiwara, Saeko. et al. (2014). "Systematic review of raloxifene in postmenopausal Japanese women with osteoporosis or low bone mass (osteopenia)." **Clinical Intervention in Aging** 9: 1879-93.
92. Kanis, J.A. et al. (2011). "A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX." **Osteoporos Int** 22: 2347- 55.
93. Furlan, A.D. et al. (2009). " Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group." **Spine** 34, 18: 1929-41.
94. เชษฐา งามจรัส. (2552). "การประเมินความแตกต่างของผลงานวิจัยในการวิเคราะห์เมตา: Assessing heterogeneity among studies' results in meta-analysis." **ศรินครินทร์เวชสาร** 24, 2: 142-7.

95. Higgins, Julian P.T. et al. (2003). " Measuring inconsistency in meta-analyses." **British Medical Journal** 327: 557-60.
96. สาวิตรี เกตุเอม, เนติ สุขสมบูรณ์ และ นลินี พูลทรัพย์. บทความการศึกษาค้นคว้าเรื่อง อภิ
วิเคราะห์เบื้องต้น: ABC of meta-abalysis. เข้าถึงเมื่อ 20 มิถุนายน เข้าถึงได้จาก
http://www.thaihp.org/index.php?option=other_detail&lang=th&id=24&sub=26
97. Egger, Matthias. et al. (1997). "Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test." **British Medical Journal** 315: 629-34.
98. Nakamura, Toshitaka. et al. (2014). "Clinical trials express: Fracture risk reduction with denosimab in japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: Denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT)." **J Clin Endocrinol Metab** 99, 7 (July): 2599-607.
99. Nakamura, T. et al. (2012). "Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in japanese postmenopausal women with osteoporosis." **Osteoporos Int** 23: 1131-40.
100. Seeman, Ego. et al. (2010). " Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: Differing effects of denosumab and alendronte." **J Bone Miner Res** 25, 8 (August): 1886-94.
101. Cummings, Steven R. et al. (2009). "Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis." **N Engl J Med** 361, 8 (August): 756-65.
102. Boonen, S. et al. (2011). "Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk." **J Clin Endocrinol Metab** 96, 6 (June): 1727-36.
103. Austin, Matthew. et al. (2012). "Realationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebrak fractures." **Journal of Bone and Mineral Research** 27, 3 (March): 687-93.
104. McClung, Michael R. et al. (2012). "Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis." **Journal of Bone and Mineral Rsearch** 27, 1 (January): 211-8.
105. Watts, N.B. et al. (2012). " Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated

- with denosumab or placebo: Coincidence or causal association?." **Osteoporos Int** 23: 327-37.
106. Simon, James A. et al. (2013). "Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: Bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture." **Menopause** 20, 2: 1-8.
 107. Palacios, Santiago. et al. (2015). "Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis." **Climacteric**: 1-22.
 108. Bone, Henry G. et al. (2008). "Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women." **J Clin Endocrinol Metab** 93, 6 (June): 2149-57.
 109. McClung, Michael R. et al. (2006). "Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density." **N Eng J Med** 354, 8: 821-31.
 110. Lewiecki, E Michael. et al. (2007). "Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD." **Journal of Bone and Mineral Research** 22, 12: 1832-41.
 111. Miller, Paul D. et al. (2008). "Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial." **Bone** 43: 222-9.
 112. Johnell, Olof. et al. (2009). "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 (March): 985-92.
 113. Morii, H. et al. (2003). "Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: Results from a randomized placebo controlled trial." **Osteoporos Int** 14: 793-800.
 114. Ettinger, Bruce. et al. (1999). "Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial." **JAMA** 282, 7 (August): 637-45.
 115. Barrett-Connor, Elizabeth. et al. (2002). "Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from the MORE (multiple outcomes of raloxifene evaluation) randomized trial." **JAMA** 287,7: 847-57.

116. Delmas, Pierre D. et al. (2002). "Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: Four-year results from a randomized clinical trial." **J Clin Endocrinol Metab** 87, 8 (August): 3609-17.
117. Maricic, Michael. et al. (2002). "Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis." **Arch Intern Med** 162, (May): 1140-3.
118. Delmas, P.D. et al. (2003). "Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: Results from the MORE trial." **Bone** 33: 522-32.
119. Kanis, John A. et al. (2003). "Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial." **Bone** 33: 293-300.
120. Grady, Deborah. et al. (2004). "Safety and adverse effects associated with raloxifene: Multiple outcomes of raloxifene evaluation." **Obstetrics and Gynecology** 104, 4 (October): 837-44.
121. Keech, Cheryl A., Andreas Sashegyi, and Elizabeth Barrett-Connor. (2005). "Year-by-year analysis of cardiovascular events in the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) trial." **Curr Med Res Opin** 21, 1: 135-40.
122. Martino, Silvana. et al. (2005). "Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting." **Curr Med Res Opin** 21, 9: 1441-52.
123. Qu, Yongming. et al. (2005). "The effect of raloxifene therapy on the risk of new clinical vertebral fractures at three and six months: A secondary analysis of the MORE trial." **Curr Med Res Opin** 21, 12: 1955-9.
124. Siris, Ethel. et al. (2005). "Skeletal effects of raloxifene after 8 years: Results from the continuing outcomes relevant to evista (CORE) study." **Journal of Bone and Mineral Research** 20, 9: 1514-24.
125. Walsh, Judith M.E. et al. (2005). "Raloxifene and colorectal cancer." **Journal of women's health** 14, 4: 299-305.
126. Sontag, Angelina, Xiaohai Wan, and John H. Krege. (2010). "Benefits and risks of

- raloxifene by vertebral fracture status." **Current Medical Research and Opinion** 26, 1: 71-6.
127. Meunier, P.J. et al. (1999). "Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene." **Osteoporos Int** 10: 330-6.
128. Lufkin, Edward G. et al. (1998). "Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial." **Journal of Bone and Mineral Research** 13,11: 1747-54.
129. Seeman, Ego. et al (2006). "Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older." **Journal of Bone and Mineral Research** 21, 7: 1113-20.
130. Reginster, Jean-Yves. et al. (2008). "Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis." **Arthritis and Rheumatism** 58, 6 (June): 1687-95.
131. Meunier, Pierre J. et al. (2004). "The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture with postmenopausal osteoporosis." **N Engl J Med** 350, 5 (January): 459-68.
132. Roux, C. et al. (2008). "Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis." **Ann Rheum Dis** 67: 1736-8.
133. Meunier, P. J. et al. (2009). "Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis." **Osteoporos Int** 20: 1663-73.
134. Meunier, P. J. et al. (2002). "Strontium ranelate: Dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: A 2-year randomized placebo controlled trial." **J Clin Endocrinol Metab** 87, 5 (May): 2060-6.
135. Nakamura, Toshitaka. et al. (2012). "Randomized teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] once-weekly efficacy research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk." **J Clin Endocrinol Metab** 97, 9 (September): 3097-106.
136. Ito, M. et al. (2014). "The effects of once-weekly teriparatide on hip structure and biochemical properties assessed by CT." **Osteoporos Int** 25: 1163-72.
137. Tanaka, Shiro. et al. (2014). "Changes in bone mineral density, bone turnover markers, and

- vertebral fracture risk reduction with once weekly teriparatide." **Current Medical Research and Opinion**, (January): 1-6.
138. Cosman, Felicia. et al. (2010). "Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women." **J Clin Endocrinol Metab** 95, 1 (January): 151-8.
139. Miyauchi, Akimitsu. et al. (2010). "Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, doubled-blind and 12-month open-label phases." **Bone** 47: 493-502.
140. Miyauchi, Akimitsu. et al. (2008). "Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in japanese women with postmenopausal osteoporosis: A 6-month dose-response study." **J Bone Miner Metab** 26: 624-34.
141. Sethi, BK. et al. (2008). "Efficacy of teriparatide in increasing bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis-An indian experience." **JAPI** 56, (June): 418-24.
142. Krege, JH., and X Wan. (2012). "Teriparatide and the risk of nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis." **Bone** 50: 161-4.
143. Cummings, Steven R. et al. (2008). "The effects of tibolone in older postmenopausal women." **N Engl J Med** 359, 7 (August): 697-708.
144. Ettinger, Bruce. et al. (2008). "Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women." **Obstetrics and Gynecology** 112, 3 (September): 653-9.
145. Pavlov, P. W. et al. (1999). "Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures." **Gynecol Endocrinol** 13: 230-7.
146. Studd, J. et al. (1998). "A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures." **Obstetrics and Gynecology** 92, 4 (October): 574-9.
147. Freemantle, N. et al. (2013). "Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: A meta-analysis." **Osteoporos Int** 24: 209-17.





ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวศรีสกุล สิ้นสวัสดิ์
วัน เดือน ปี เกิด	12 ธันวาคม 1981
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	ปริญญาตรีเกศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ที่อยู่ปัจจุบัน	207/197 ซ.เพชรเกษม 112 ถ.เพชรเกษม แขวงหนองค้างพลู เขตหนองแขม กทม.

