

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ

นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์

นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี

เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525

e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนธ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง

xiii

โรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

109

(Glucocorticoid-induced Osteoporosis; GIO)

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้มีบทความที่น่าสนใจ ได้แก่ โรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Glucocorticoid-induced Osteoporosis; GIO) โดยแพทย์หญิงสิริพร จุทอง

สำหรับวารสารฉบับถัดไป ทางคณะบรรณาธิการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มาแนะนำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์

โรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Glucocorticoid-induced Osteoporosis; GIO)

สิริพร จุทอง*
สุชีลา จันทร์วิทยานุชิต**

บทนำ

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ถูกใช้กันอย่างแพร่หลายและยาวนาน ด้วยประสิทธิภาพอันดีต่อการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันและการอักเสบ รวมถึงโรคมะเร็งและการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้เป็นระยะเวลานานก่อให้เกิดผลข้างเคียงหลายอย่าง เช่น ต้อกระจก เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง ผิวหนังบาง กล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ โรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (glucocorticoid induced osteoporosis)^(1, 2) ซึ่งเป็นโรคที่รู้จักกันมาช้านานกว่า 60 ปี โดย Cushing เป็นคนแรกที่รายงานถึงภาวะที่ร่างกายผู้ป่วยมีการหลั่งคอร์ติโคสเตียรอยด์มากเกินไปแล้วส่งผลให้เกิดกระดูกหักตามมา⁽³⁾ การเกิดกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นสาเหตุสำคัญที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งของภาวะกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis)⁽⁴⁻⁶⁾ และยังทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังหักเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ^(5, 7-12) ถึงแม้ว่าอาการและภาวะแทรกซ้อนจะมีความคล้ายคลึงกับโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน แต่ก็มีลักษณะเฉพาะที่พบ เช่น การสูญเสียมวลกระดูกจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากเริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมไปกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก โดยเป็นผลจากการยับยั้งการสร้างกระดูกร่วมกับการเพิ่มการสลายกระดูกตั้งแต่ในระยะแรกๆ ที่เริ่มยา⁽¹³⁾ โดยความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจะลดลงหลังจากหยุดยา แสดงให้เห็นว่าเป็นความเสี่ยงชนิดผันกลับได้ (reversibility)⁽¹⁴⁾ ดังนั้นนอกจากการรักษาด้วยแนวทางตามมาตรฐานแล้ว การพยายามใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เท่าที่จำเป็น ภายในระยะเวลาและขนาดยาที่น้อยที่สุดที่สามารถควบคุมโรคได้ก็เป็นส่วนสำคัญ

ถึงแม้ว่าปัจจุบันบุคลากรทางสาธารณสุขเริ่มตระหนักถึงปัญหาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มากขึ้น แต่จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าการดูแลรักษาโรคนี้น้อยกว่าที่ควรจะเป็น^(15, 16) เช่นเดียวกับในประเทศไทย พบว่าบุคลากรทางการแพทย์ส่วนใหญ่เพิกเฉยต่อการป้องกันโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จากข้อมูลผู้ป่วย 449 รายที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

* พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยภูมิแพ้อิมมูโนวิทยา โรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามารินทร์

** พ.บ. ศาสตราจารย์ หน่วยภูมิแพ้อิมมูโนวิทยา โรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามารินทร์

ปริมาณมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัม นานอย่างน้อย 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 32.5 ด้ยาแคลเซียมเสริม และได้รับการประเมินความหนาแน่นกระดูกเพียงร้อยละ 5.8⁽¹⁷⁾

อย่างไรก็ตามปัจจุบันองค์ความรู้มีมากขึ้นทั้งในแง่กลไกการเกิดโรคระดับโมเลกุล ระบาดวิทยา และยารักษากลุ่มใหม่ ซึ่งจะช่วยพัฒนาไปสู่การสร้างแผนการป้องกันและรักษาโรคในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานได้ดีขึ้น โดยมีเป้าหมายที่จะลดการเกิดกระดูกหักในอนาคต⁽¹⁸⁾

ระบาดวิทยา

จากการสำรวจชุมชนในต่างประเทศพบว่ามีการใช้กลูโคคอร์ติคอยด์ประมาณร้อยละ 0.2 ถึง 0.5 ของประชากรทั่วไป^(19, 20) การศึกษาในกลุ่มประชากรผู้สูงอายุ (70 - 79 ปี) พบมีการใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานมากถึงร้อยละ 2.5 เพื่อรักษาโรคทางอายุรกรรม⁽²¹⁾

หลังจากเริ่มการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์ ความหนาแน่นกระดูกลดลงอย่างรวดเร็วในช่วง 6 ถึง 12 เดือนแรก โดยลดลงร้อยละ 3 ถึง 27⁽²²⁻²⁶⁾ แต่หลังจากใช้ยาประมาณ 2 ปี อัตราการลดลงของความหนาแน่นกระดูกน้อยลง อย่างไรก็ตามอัตราการลดลงก็ยังมากกว่าประชากรในอายุเดียวกัน^(27, 28) และการลดลงของความหนาแน่นกระดูกสามารถกลับสู่สภาวะปกติได้หลังจากหยุดใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์⁽²²⁾ นอกจากนี้หญิงวัยสูงอายุแล้ว เพศชาย หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน รวมถึงเด็กที่ได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์ ก่อให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกและนำไปสู่การเกิดกระดูกหักเช่นเดียวกัน⁽²⁹⁻³⁴⁾

จากการศึกษาแบบสุ่ม ปิดบังข้อมูลทั้งสองด้าน เกี่ยวกับผลของขนาดยากอร์ติโคสเตียรอยด์พบว่ายากอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำเพียง 5 มิลลิกรัมต่อวัน ทำให้มีการลดลงของ bone formation marker ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก^(35, 36) เช่นเดียวกับการศึกษาอื่นแบบสุ่มพบว่าการลดลงของความหนาแน่นกระดูกสั้นหลังอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาด 7.5 มิลลิกรัม นาน 3 - 5 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม^(36, 37)

ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ทำให้ความหนาแน่นกระดูกลดลงโดยเฉพาะที่ตำแหน่งกระดูกโปร่ง (trabecular bone) ซึ่งเป็นกระดูกชนิดที่พบมากที่กระดูกสันหลัง และเป็นตำแหน่งที่พบกระดูกหักจากยากอร์ติโคสเตียรอยด์มากที่สุด โดยการหักที่ตำแหน่งนี้ แม้จะพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 30 ที่มีอาการจากกระดูกสันหลังหัก แต่ก็ยังสามารถส่งผลกระทบต่อภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

การศึกษาในกลุ่มคนไข้ 229 รายที่ได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์นานมากกว่า 6 เดือน พบความชุกในการเกิดกระดูกสันหลังหักแบบยุบตัวจากภาพถ่ายรังสีร้อยละ 28⁽⁴¹⁾ นอกจากนี้การศึกษาผลของยากอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีต่อการเกิดกระดูกหักในประชากรจำนวนมาก ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากผู้ที่ใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ 244, 235 ราย จาก General Practice Research Database (GPRD study)^(9, 42-45) และจากการศึกษาอื่นๆ⁽⁴⁶⁾ ที่มีการรวบรวมไว้ พบว่า Relative risk ของการเกิดกระดูกหัก 1.33 (1.29 - 1.38) และ 1.91 (1.68 - 2.15) ตามลำดับ โดยแยกเป็นกระดูกสะโพกหัก 1.61 (1.47 - 1.76) และ 2.01 (1.74 - 2.29) กระดูกสันหลัง 2.60 (2.31 - 2.92) และ 2.86 (2.56 - 3.16) กระดูกส่วนปลายแขน 1.09 (1.01 - 1.17) และ 1.13 (0.66 - 1.59)

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และการลดลงของความหนาแน่นกระดูก หรือความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก มีการศึกษามากและข้อมูลยังมีความขัดแย้งกัน พบมีข้อมูลการศึกษาอ้างว่าขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สะสม (cumulative dose) มีความสำคัญมากกว่าขนาดยาที่สูงเป็นช่วงๆ (peak dose)⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ ต่างกับการศึกษา United Kingdom General Practice Research Database (GPRD) พบว่าขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อวัน (daily dose) สำคัญกว่าขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สะสม⁽⁵¹⁾ และยังพบว่าขนาดยาที่มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวัน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกส่วนที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังเป็นแบบเอกไปเนนเซียล โดยที่การใช้ยาแบบวันเว้นวันอาจส่งผลดีในแง่ปกป้องมวลกระดูกเมื่อเทียบกับการใช้ยาทุกวัน⁽⁵²⁾

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดยาต่ออัตราเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก พบว่ากระดูกสันหลังหักคิดเป็น 1.5 เท่าตั้งแต่ขนาดยาสเตียรอยด์ต่อวันที่มากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน 2.59 และ 5.18 เท่าเมื่อเพิ่มขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็น 2.5 - 7.5 มิลลิกรัมต่อวันและมากกว่า 7.5 มิลลิกรัมต่อวันตามลำดับ⁽⁴⁶⁾ ดังแสดงในตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเกิดขึ้นแม้ขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์น้อยกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน หรือกล่าวคือไม่มีขนาดสเตียรอยด์ที่ปลอดภัยหรือไม่เกิดความเสียหายเลย

ตารางที่ 1 แสดงความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ โดยพิจารณาตามขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (คัดลอกมาจาก *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):993 - 1000)

ตำแหน่งกระดูกหัก	ขนาดต่ำ		ขนาดกลาง		ขนาดสูง	
	จำนวนผู้ป่วย	Adjusted relative rate (95%CI)	จำนวนผู้ป่วย	Adjusted relative rate (95%CI)	จำนวนผู้ป่วย	Adjusted relative rate (95%CI)
ตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral)	2192	1.17 (1.10-1.25)	2486	1.36 (1.28-1.43)	1665	1.64 (1.54-1.76)
กระดูกแขน (forearm)	531	1.10 (0.96-1.25)	526	1.04 (0.93-1.17)	273	1.19 (1.02-1.39)
กระดูกสะโพก (hip)	236	0.99 (0.82-1.20)	494	1.77 (1.55-2.02)	328	2.27 (1.94-2.66)
กระดูกสันหลัง (vertebral)	191	1.55 (1.20-2.01)	440	2.59 (2.16-3.10)	400	5.18 (4.25-6.31)
	≤ 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน		2.5 - 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน		≥ 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน	

ตัวย่อ: CI, confidence interval

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในรูปแบบเฉพาะที่ก็ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของกระดูกเช่นกัน Wong และคณะศึกษาในผู้ป่วย 196 ราย ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูงสุดขนาด 2,000 ไมโครกรัมต่อวัน นาน 7 ปี ส่งผลให้ความหนาแน่นกระดูกลดลงต่ำกว่า 1 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าที่ควรจะเป็น⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾ และพบว่าเมื่อใช้ beclomethasone ในขนาดสูงเพื่อควบคุมโรคหอบหืดหรือโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังจะมีการลดลงของ osteocalcin ซึ่งเป็นดัชนีทางชีวเคมีของกระบวนการสร้างกระดูก หลังจากใช้ยานาน 5 - 9 วัน⁽⁵⁷⁾ จากการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าสองการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูงสุดมในผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง การศึกษาแรก

พบว่าผู้ป่วยที่ได้ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูงสุดม triamcinolone มีการสูญเสียมวลกระดูกมากกว่า ยาหลอก⁽⁵⁸⁾ ในขณะที่การศึกษา EUROSCOP ไม่พบการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ป่วยที่ได้ budesonide สูงสุดม⁽⁵⁹⁾ นอกจากนั้นแล้วมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่ายาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูงสุดม อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเล็กน้อย แต่ก็พบในกลุ่มที่ได้ยาขยายหลอดลมด้วยเช่นกัน แสดงว่าความเสี่ยงนี้อาจจะเกี่ยวข้องกับโรคปอดเองมากกว่าที่จะเกิดจากยา โดยพบอัตราการเกิดกระดูกส่วนที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก ร้อยละ 11 (เมื่อใช้ขนาดยาน้อยกว่า 300 ไมโครกรัมต่อวัน budesonide) และ ร้อยละ 28 (เมื่อใช้ขนาดยามากกว่า 700 ไมโครกรัมต่อวัน budesonide)⁽⁶⁰⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าข้อ มีการเปลี่ยนแปลงของดัชนีทางชีวเคมีของกระบวนการสร้างกระดูก กล่าวคือพบการลดลงของ osteocalcin ในเลือด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽⁶¹⁾

นอกจากนี้ยังพบว่า ในกลุ่มที่มีการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกจากการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จะมีการเกิดกระดูกหักในอัตราที่สูงมากกว่ากลุ่มที่มีโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน และเกิดกระดูกหักได้ถึงแม้ค่าความหนาแน่นกระดูกจะสูงกว่า -2.5 อีกด้วย^(46,62) เนื่องจากพบว่ายาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลต่อทั้งปริมาณความหนาแน่นของกระดูก และคุณภาพของกระดูก⁽⁶³⁾ ดังนั้นการประเมินผลลัพธ์ด้วยการเกิดกระดูกหักน่าจะดีกว่าการวัดเฉพาะปริมาณความหนาแน่นของกระดูก ซึ่งมีข้อมูลจากบางการศึกษาที่สนับสนุนว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ มักจะเกิดกระดูกหักที่ค่าความหนาแน่นของกระดูกสูงกว่ากลุ่มคนที่ไม่ใช่ยา⁽⁶⁴⁾ แต่บางการศึกษาก็ไม่สนับสนุนข้อมูลดังกล่าว^(41, 65, 66) ทั้งนี้อาจเกิดจากมีปัจจัยอื่นๆ ที่เป็นตัวกวนในการศึกษา ไม่ว่าจะ เป็นโรคประจำตัวที่แตกต่างกัน ระยะเวลาที่ใช้ยา หรือความเสี่ยงอื่นๆ ต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน

อย่างไรก็ตามพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจะลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากหยุดการ ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์⁽⁹⁾

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

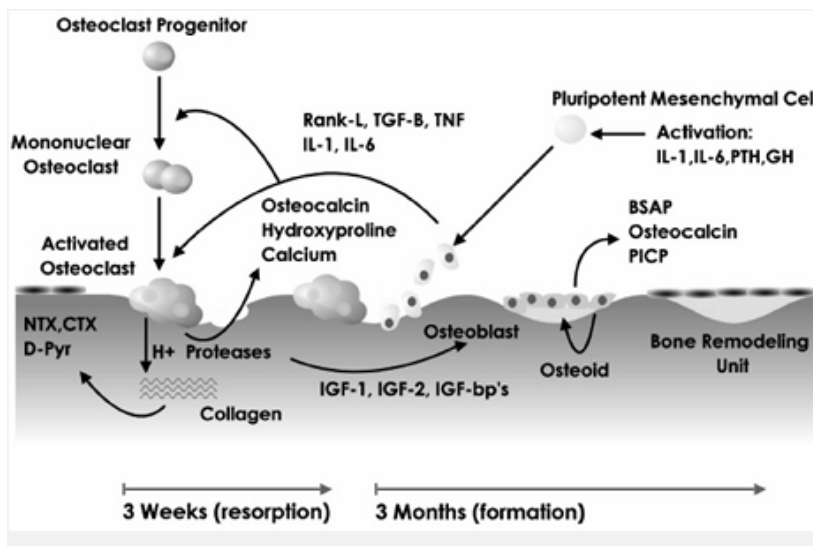
Bone Remodeling

เป็นกระบวนการปกติที่เกิดในกระดูก กระดูกเป็นเนื้อเยื่อไดนามิกที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา เกิดกระบวนการที่ก่อให้เกิดความสมดุลระหว่างการสลายตัวที่เป็นการทำลาย (catabolism or bone resorption) และกระบวนการสังเคราะห์สาร เพื่อสร้างกระดูก (anabolism or bone formation)⁽⁶⁷⁾

Bone remodeling ในผู้ใหญ่ เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 5 - 10 ต่อปี โดยจะเกิดทั้งที่ cancellous bone ตรงบริเวณ trabecular surface และ cortical bone ที่ภายใน Harversian's system กระบวนการนี้เกิดขึ้นเพื่อซ่อมแซมส่วนของกระดูกที่สึกหรอ เพื่อผลิตเปลี่ยนให้เกิดกระดูกใหม่ แข็งแรง ทนทาน และมีความยืดหยุ่นอยู่เสมอ นอกจากนี้แล้วกระบวนการยังรักษาสมดุลของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในร่างกาย ผ่านทางฮอร์โมนพาราไทรอยด์ วิตามินดีและฮอร์โมนแคลซิโตนิน⁽⁶⁸⁾ โดยกระบวนการ bone remodeling ประกอบด้วย 4 ระยะ คือ activation, resorption, reversal, formation

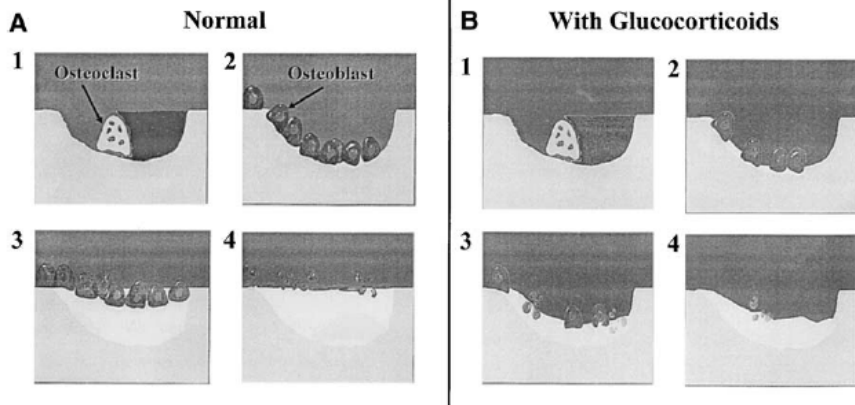
Activation เริ่มด้วยการชักนำ osteoclast precursors ให้เข้ามาในบริเวณที่จะเกิดการย่อยสลายกระดูก (bone resorption) หน้าที่นี้ถูกควบคุมโดย osteoclasts ซึ่งพัฒนามาจาก hemopoietic

stem cells ชนิดเดียวกับที่จะพัฒนาไปเป็น monocyte และ macrophage โดยการกระตุ้นของ M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) ร่วมกับปัจจัยเฉพาะที่ ได้แก่ RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) interleukin-1, 6 (IL-1, IL-6), colony-stimulating factors (CSF-1), tumor necrosis factor (TNF), transforming growth factor b (TGF-b) และปัจจัยเกี่ยวข้องทั้งระบบ เช่น ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ วิตามินดีและฮอร์โมนแคลซิโทนินจะทำให้ hemopoietic stem cells เปลี่ยนแปลงไปเป็น osteoclast progenitor cells และต่อจากนี้จะพัฒนาไปเป็น preosteoclast, inactive osteoclast, และ active osteoclast ตามลำดับ osteoclast ที่พัฒนาเต็มที่แล้วจะมีความสามารถในการย่อยสลายกระดูก โดยใช้เอนไซม์ก่อให้เกิด Resorption pits ซึ่งกระบวนการนี้ใช้ระยะเวลาประมาณ 3 สัปดาห์ osteoclast ที่ทำหน้าที่แล้วจะตายไป (osteoclast apoptosis) และเกิดกระบวนการ Reversal โดยมีการส่งสัญญาณให้ osteoblasts เข้ามาแทนที่เกิดกระบวนการสร้างกระดูก (bone Formation) โดย osteoblasts จะสร้างส่วน bone matrix เช่น collagen osteocalcin และ osteopontin เป็นต้น ตามมาด้วยการเกิด mineralization ทำให้กลายเป็นกระดูกที่สมบูรณ์ในที่สุด osteoblast ที่ทำหน้าที่เสร็จจะกลายเป็น osteocyte ฝังตัวอยู่ในกระดูก และอีกส่วนจะกลายเป็น bone lining cell คลุมกระดูกไว้ กระบวนการทั้งหมดดังกล่าวข้างต้นเรียกว่า **Bone remodeling** ซึ่งจะเกิดควบคู่กันเสมอ ที่ตำแหน่งของ bone multicellular units ซึ่งประกอบด้วย osteoclasts, osteoblasts และ surrounding tissue⁽⁶⁹⁾ ดังรูปที่ 1 และถ้ามีปัจจัยใดก็ตามที่มารบกวนสมดุลของกระบวนการดังกล่าว จะส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระดูก เช่น กระดูกพรุน เป็นต้น ดังรูปที่ 2



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

รูปที่ 1 แผนภาพแสดง Bone remodeling cycle



รูปที่ 2 A: ภาพปกติของ bone remodeling B: ความผิดปกติของ bone remodeling จากการได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ กล่าวคือ มีการลดจำนวนของ osteoblasts ทำให้การสร้างกระดูกใหม่ลดลง (คัดลอกมาจาก *J Bone Miner Res* 1999;14:1061-6)

กลไกหลักในการกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของ osteoclast คือ ระบบ RANK และ RANKL ซึ่งประกอบด้วยกระบวนการ osteoclast maturation หรือ osteoclastogenesis ที่ถูกควบคุมโดยสารโปรตีนบนผิวของ osteoblast คือ RANKL หากมีสารนี้จำนวนมากมาจับกับ osteoclast จะส่งผลให้เกิด osteoclast ที่พัฒนาเต็มที่ (matured osteoclast) มากขึ้น ในขณะที่เดียวกัน osteoblast ก็หลั่ง decoy receptor คือ Osteoprotegerin (OPG) ที่จะมาจับกับ RANKL เพื่อป้องกันการเกิดปฏิสัมพันธ์กับ RANK ที่ผิวของ pre-osteoclast cells ส่งผลให้ลดจำนวน osteoclast ที่พัฒนาเต็มที่และลดการย่อยสลายกระดูกตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งผลกระตุ้นต่อ osteoclastogenesis เช่น ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์เกิน ภาวะขาดฮอร์โมนเพศ ภาวะที่มีไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammatory cytokines) เพิ่มขึ้น เช่น Interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α , (TNF- α) เป็นต้น กระบวนการ osteoblastogenesis ถูกควบคุมโดย bone morphogenetic protein (bmp), core-binding factor a 1 (Cbfa-1), transforming growth factor-b (TGF-b) และ insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

กลไกการเกิดโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ผลทางตรงของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อกระดูก (Direct effects of glucocorticoids on bone)

1. ผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีต่อ Osteoclasts

การสูญเสียความหนาแน่นกระดูกเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากเริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยการสูญเสียในช่วงแรกเป็นผลจากการเพิ่มการสลายกระดูก (bone resorption)⁽⁷⁰⁾

- พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของจำนวน osteoclast ที่พัฒนาเต็มที่ (matured osteoclast) เพิ่มความสามารถในการทำงานของ osteoclast และอายุของ osteoclast จากการศึกษานินหนู พบว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวพบตั้งแต่มารยาใน 7 วันหลังจากเริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์⁽⁷¹⁾

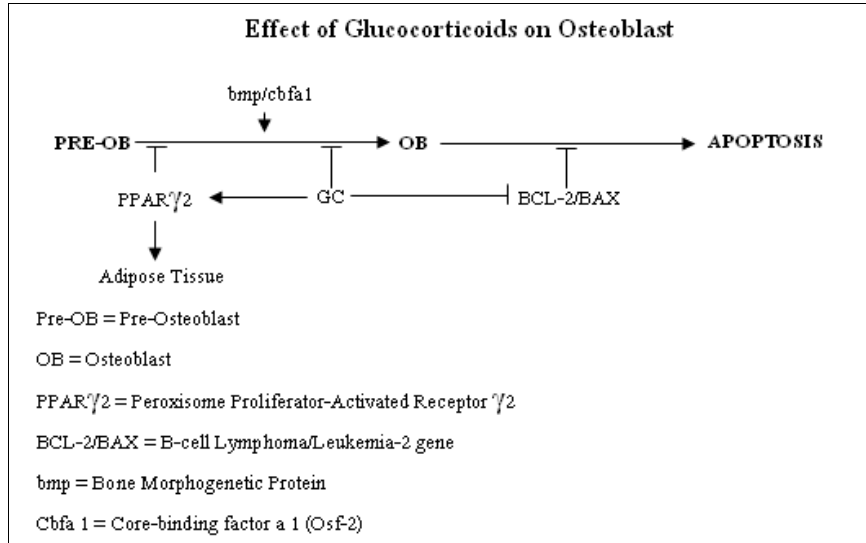
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลโดยตรงต่อการเพิ่ม RANKL/G-CSF expression ควบคู่ไปกับยับยั้งการสร้าง osteoprotegerin (OPG) และ osteoblast^{(70) (72-74)} อย่างไรก็ตามกลไกการเพิ่ม RANKL/G-CSF expression นี้เกิดขึ้นเพียงชั่วคราวเนื่องจากในระยะยาว ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จะลดอายุของ osteoblasts (ซึ่งเป็นเซลล์ที่ express RANKL)⁽⁶⁷⁾
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อต้านภาวะการตายปกติ (anti-apoptotic effect) ของ mature osteoclasts ส่งผลให้ osteoclast มีอายุยาวนานขึ้น และสามารถทำหน้าที่ได้ยาวนานขึ้น⁽⁶⁷⁾ จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่ากลไกนี้เกี่ยวข้องกับกลไกการลดลงของความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังได้อย่างรวดเร็วถึงร้อยละ 7.4 ตั้งแต่ภายใน 6 วันหลังจากได้รับ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์⁽⁷⁵⁾
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่ม macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) ส่งผลให้เพิ่มการสร้าง osteoclasts⁽⁷⁰⁾
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่ม การทำงานของ receptor subunits ของชัชโตคายน์ (glycoprotein 130 family) ที่เกี่ยวข้องกับ osteoclast⁽⁷⁶⁾
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยับยั้งการทำงานของ autocrine cytokine เช่น interferon β (ปกติมีหน้าที่ยับยั้งกระบวนการสร้าง osteoclast)⁽⁷⁷⁾

2. ผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีต่อ Osteoblasts

ผลที่มีต่อ osteoblasts ถือเป็นกลไกหลักในการเกิดโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยับยั้งการสร้าง การทำงาน และระยะเวลาการมีชีวิตของ osteoblast โดยมีการศึกษายืนยันทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ โดยใช้ bone turnover markers และเทคนิคทาง histomorphometric⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์โดยตรงยับยั้งชัชโตคายน์ที่ส่งผลต่อการสร้าง osteoblast เช่น commitment and maturation of colony forming units (CFU)⁽⁸¹⁻⁸³⁾
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่ม expression และ activity ของ peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) (เป็น transcription factor ยับยั้งการสร้าง osteoblast และช่วยในกระบวนการสร้างไขมัน -adipogenesis)⁽⁸⁴⁾ จากกลไกนี้จึงมีการสร้างไขมันมากขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นเวลานาน
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยับยั้ง osteoblast cell differentiation โดยต้าน Wnt- β -catenin signaling⁽⁸⁵⁾ (Wnt signaling มีความสำคัญเกี่ยวข้องกับการสนับสนุน osteoblastogenesis) ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยับยั้ง the canonical Wnt- β -catenin signaling โดยการเพิ่ม expression of Dickkopf (an extracellular Wnt inhibitor ซึ่งแย่งจับกับ receptor complex และ destabilizing β -catenin ผ่านทางการกระตุ้น glycogen synthase kinase 3- β)⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยับยั้ง osteoblast cell differentiation โดยลด bone morphogenetic protein-2 ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสร้างกระดูก⁽⁸⁸⁾

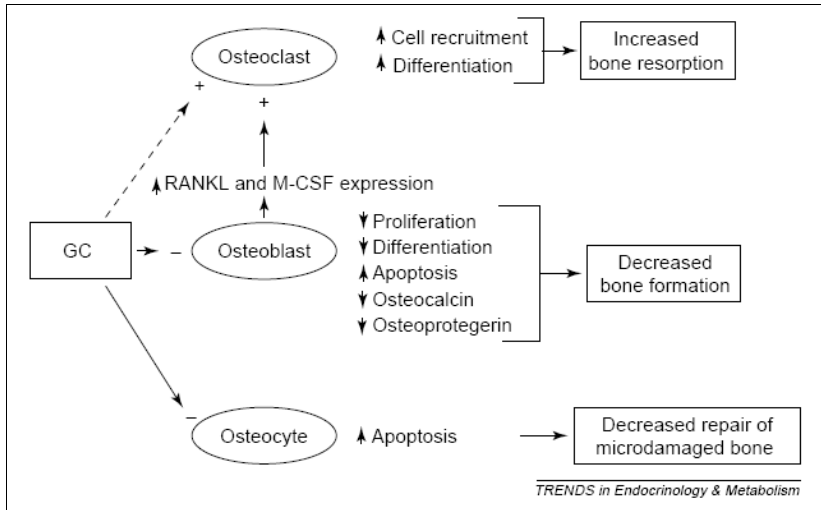
- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยับยั้ง B-cell lymphoma/ leukemia-2 gene (BCL-2) และมีการเปลี่ยนแปลงของสัดส่วนของ BCL-2/BAX (ปกติทำหน้าที่ยับยั้งการตายของ osteoblast) ทำให้ osteoblast ตายมากขึ้น⁽⁸⁹⁾ ดังรูปที่ 3



ตัวย่อ : \rightarrow หมายถึง กระตุ้น, $-$ หมายถึง ยับยั้ง

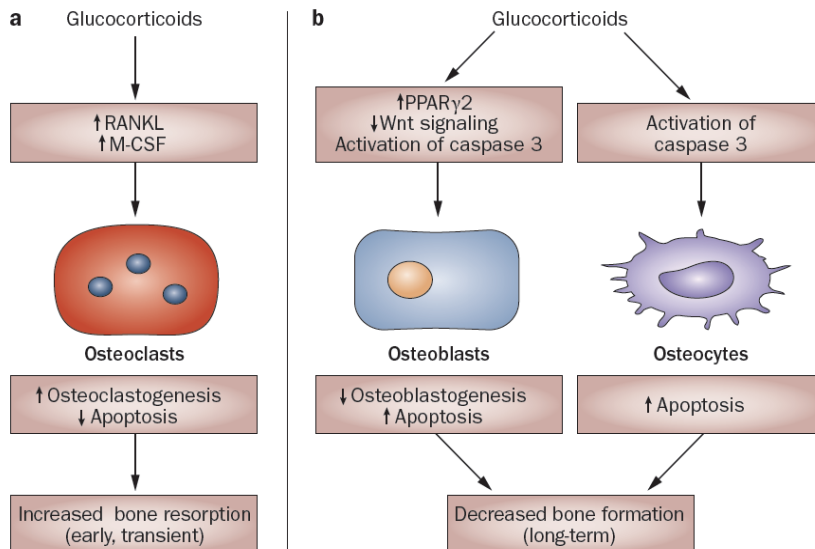
รูปที่ 3 แผนภาพแสดงผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีต่อ osteoblast
(คัดลอกมาจาก Med Pediatr Oncol 2003;41:212-216)

- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชักนำให้เกิดการตาย (apoptosis) ของทั้ง osteoblast และ osteocyte โดยการกระตุ้นการทำงานของ caspase3^(90, 91)
 - การลดจำนวนลงของ osteocytes มีบทบาทสำคัญต่อโครงสร้างของกระดูก เนื่องจาก osteocytes เป็น mechanosensor ที่มีความสำคัญต่อกระบวนการซ่อมแซมกระดูก โดยการสูญเสีย osteocytes ส่งผลต่อ osteocyte-canalicular network ทำให้ไม่สามารถส่งสัญญาณเพื่อกระตุ้นให้เกิดการซ่อมแซมกระดูก และยังมีผลต่อ fluid flow ภายใน network ส่งผลต่อสารต่างๆ ที่มาหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อกระดูกโดยรอบ ดังนั้นอาจมีผลต่อความแข็งแรงของกระดูกด้วย (bone strength)⁽⁹²⁾
- จากกลไกที่กล่าวมาข้างต้นแสดงดังรูปที่ 4 และรูปที่ 5



ตัวย่อ : (-) : ออกฤทธิ์ยับยั้ง, (+) : ออกฤทธิ์กระตุ้น, GC: Glucocorticoids, M-CSF : Macrophage Colony Stimulating Factor, RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

รูปที่ 4 แผนภาพแสดงผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีต่อเซลล์กระดูก ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์ยับยั้ง osteoblasts และ osteocytes ส่งผลให้การสร้างกระดูกลดลง และลดการซ่อมแซมกระดูกส่วนที่สึกหรอ และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ osteoclasts โดยเพิ่มจำนวน ผ่านทางกลไกหลักคือ RANK-Lและ M-CSF ที่สร้างจาก osteoblasts และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อาจมีผลโดยตรงต่อ osteoclast (คัดลอกมาจาก *Trends in Endocrinology and Metabolism.2006;17:144-149*)



ตัวย่อ : M-CSF: macrophage colony-stimulating factor, PPAR γ 2: peroxisome proliferator-activated protein γ 2, RANKL: receptor-activator of nuclear factor κ B Ligand

รูปที่ 5 แผนภาพแสดงผลกระทบโดยตรงที่มีต่อเซลล์กระดูก (คัดลอกมาจาก *Nature Reviews Rheumatology.2010;6:82-88*)

ผลทางอ้อมของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อกระดูก (Indirect effects of glucocorticoids on bone)

1. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลดการดูดซึมของแคลเซียมที่ลำไส้ (intestinal calcium absorption) ทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง แต่ไม่ทราบกลไกชัดเจน⁽⁹³⁾ จากการศึกษาพบว่าการลดการดูดซึมแคลเซียมของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ตำแหน่งของลำไส้ โดยที่ลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ย้ายบับยังการขนส่งแคลเซียม ลดการสังเคราะห์โปรตีนที่จับกับแคลเซียม และเพิ่มการทำลายวิตามินดี $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ที่เยื่อผิวลำไส้⁽⁹⁴⁾

2. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่มการขับแคลเซียมที่ไต โดยออกฤทธิ์โดยตรงในการยับยั้งการดูดกลับแคลเซียมที่ท่อไต โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาขนาดสูง⁽⁹⁵⁾

3. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยับยั้งการหลั่ง growth hormone และยังลด growth hormone response ต่อ growth hormone releasing hormone เนื่องจาก growth hormone มีบทบาทเกี่ยวกับการสร้างกระดูก ดังนั้นจึงส่งผลให้การสร้างกระดูกลดลง⁽⁹⁶⁾

4. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยับยั้ง hypothalamic-pituitary-gonadal axis⁽⁹⁷⁾

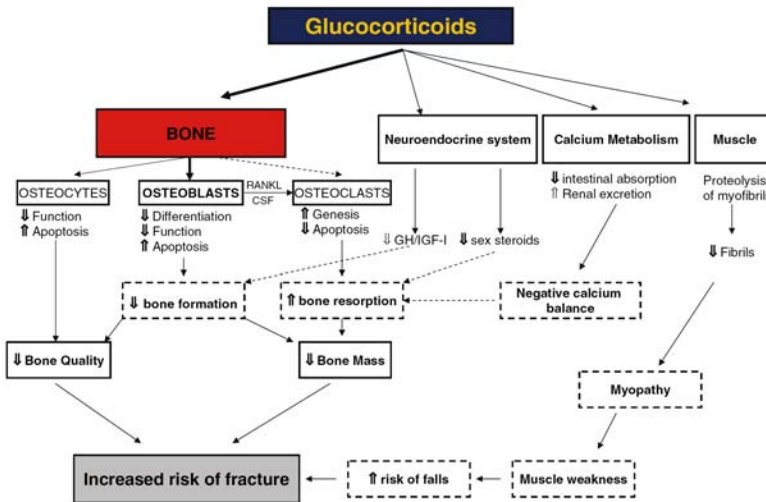
- ลดการหลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH)
- ลดการตอบสนองของ luteinizing hormone (LH) ต่อ LH-releasing hormone (LHRH)
- ลดจำนวน gonadotropin-binding sites ที่รังไข่และอัณฑะ
- ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนและเทสโทสเตอโรน

การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน (17β -estradiol) ส่งผลให้เพิ่มไซโตไคน์ที่สลายกระดูก เช่น interleukin-1 และการลดลงของ osteoprotegerin expression โดยเซลล์ osteoblast/stromal⁽⁶⁷⁾

5. พาราไทรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้น⁽⁹⁴⁾ โดยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อาจเพิ่มการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมนโดยตรง หรืออาจเป็นผลจากระดับแคลเซียมที่ลดลง ผ่านทางกลไกลดการดูดกลับแคลเซียมที่ลำไส้ หรือเพิ่มการขับแคลเซียมทางไต

6. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของวิตามินดี⁽⁹⁶⁾

จากที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่ายาคอร์ติโคสเตียรอยด์ส่งผลต่อกระดูกด้วยหลากหลายกลไกทั้งทางตรงและทางอ้อม แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบแน่ชัดถึงกลไกของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อการเพิ่มความเสถียรของกระดูกหัก จากการศึกษาพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่เพิ่มขึ้นจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่สามารถอธิบายจากการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูกแต่เพียงอย่างเดียว⁽⁹⁸⁾ แสดงให้เห็นว่ายาก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของกระดูกทั้งในส่วนของแร่ธาตุและ matrix ซึ่งทำให้เกิดภาวะกระดูกหักง่าย (fragility) นอกจากนี้แล้วความเสี่ยงต่อการหกล้มอาจเพิ่มขึ้นในกลุ่มคนที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เนื่องจากกล้ามเนื้ออ่อนแรงและสภาพร่างกายที่อ่อนแอจากโรคประจำตัว ผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีต่อกระดูกหักโดยไม่ขึ้นกับค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกได้รับการยืนยันจากหลายๆ การศึกษา และพบว่าเกิดกระดูกหักที่ค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกสูงกว่ากลุ่มคนที่ไม่ได้ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อีกด้วย^(99, 100) โดยกลไกทั้งหมดในข้างต้นสามารถแสดงสรุปในรูปที่ 6



รูปที่ 6 แสดงกลไกโดยสรุปที่ส่งผลทั้งทางตรงและทางอ้อมให้เกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก จากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (คัดลอกมาจาก *Osteoporos Int* (2007) 18:1319–1328)

นอกจากกลไกที่กล่าวไปแล้ว บุคคลแต่ละคนยังมีความไวต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่างกัน อาจเป็นผลจากความแตกต่างในการดูดซึมยา การกระจายตัว และเมตาบอลิซึมของโมเลกุลยา รวมถึงความสามารถในการจับกับตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid receptor) โดยที่ polymorphisms ของยีนตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ส่งผลต่อความหนาแน่นของมวลกระดูก นอกจากนั้นแล้วเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนกลูโคคอร์ติคอยด์จากสภาวะที่ไม่พร้อมทำงานให้เป็นสภาวะพร้อม คือ 11β hydroxysteroid dehydrogenases น่าจะเป็นตัวหลักในการควบคุมฤทธิ์ของยาอีกด้วย⁽¹⁰¹⁾

แนวทางการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

โดยทั่วไปแนวทางการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ก็มีหลักการเดียวกันกับโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ประกอบด้วย

1. การประเมินผู้ป่วยรวมถึงความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก
2. การรักษาโดยไม่ใช้ยา
3. การรักษาด้วยยา
4. แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน

การประเมินผู้ป่วยและความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

นอกจากความเสี่ยงจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แล้ว ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินความเสี่ยงอื่นต่อการเกิดกระดูกหักด้วย ซึ่งความเสี่ยงส่วนใหญ่อ้างอิงมาจากการศึกษาในกลุ่มผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน เช่น อายุ เพศหญิง ภาวะค่าความหนาแน่นกระดูกต่ำ ประวัติเคยมีกระดูกหัก ประวัติกระดูกสะโพกหักในครอบครัว การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การหกล้ม โรคประจำตัวต่างๆ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽¹⁰²⁾ โดยที่ปัจจุบันมีการใช้เครื่องมือในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิด

กระดูกหัก คือ FRAX[®] (Fracture Risk Assessment Tool ;WHO Collaborating Centre for Bone metabolic Diseases, sheffield, UK)⁽¹⁰³⁾ ซึ่งยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้ในการประเมินเช่นกัน อย่างไรก็ตามรายละเอียดของการประเมินปัจจัยเสี่ยงอ้างอิงเพียงประวัติที่เคยใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในระยะยาว ซึ่งอาจทำให้การประเมินความเสี่ยงต่ำกว่าที่เป็นจริงโดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในระยะสั้นๆ และไม่ได้ครอบคลุมถึงการประเมินกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการให้ยาเพื่อการป้องกัน นอกจากนี้ประชากรที่เลือกใช้ในการประเมินต้องอ้างอิงแถบประเทศอื่นในเอเชีย เช่น ญี่ปุ่น จีน เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลประชากรไทยในการคำนวณ FRAX[®] และปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงเฉพาะสำหรับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์⁽¹⁰⁴⁾

การประเมินปริมาณของมวลกระดูกอ้างอิงจากวิธีการเดียวกับโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน คือ axial dual-energy x-ray absorptiometry (axial DXA) โดยตำแหน่งกระดูกสะโพกเป็นตำแหน่งที่ดีที่สุดในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก^(105, 106) สำหรับวิธีอื่น เช่น peripheral DXA (pDXA) อาจทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดมีโรคกระดูกพรุน ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งอาจมีความหนาแน่นกระดูกต่ำกว่าจากโรคข้อที่มีการอักเสบ⁽¹⁰⁷⁾

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงประโยชน์แน่ชัดในโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินสาเหตุอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ ได้แก่ ระดับแคลเซียม ระดับฟอสเฟต alkaline phosphatase (ALP) ค่าการทำงานของไตและตับ การตรวจนับเม็ดเลือด thyroid-stimulating hormone, 24-hour urine calcium (เพื่อหา malabsorption และ hypercalciuria)ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์เกินชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ) ในกรณีที่สงสัยภาวะขาดฮอร์โมนเพศชายควรส่งตรวจระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรน⁽¹⁰⁷⁾ และถ้าทำได้แนะนำให้ตรวจระดับ 25-hydroxyvitaminD3 (25OHD)เพื่อประเมินภาวะขาดวิตามินดีด้วย⁽¹⁾

การรักษาโดยไม่ใช้ยา

เป็นการปฏิบัติตนโดยทั่วไป ควรทำในผู้ป่วยทุกราย การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (lifestyle modification) อาจช่วยลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ถึงแม้ว่ายังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยัน⁽¹⁰⁴⁾

- รับประทานอาหารที่มีประโยชน์ และอาหารที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมวันละประมาณ 1 กรัม
- ควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ (normal BMI)
- หยุดดื่มสุราและสูบบุหรี่
- ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ
- พิจารณาความจำเป็นที่ต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พยายามลดขนาดยาให้น้อยที่สุดที่สามารถควบคุมโรค หรือใช้ยาอื่นทดแทนหากทำได้ เช่น steroid sparing agent ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ทาหรือชนิดสูดตามความเหมาะสม⁽¹⁰⁴⁾

- การประเมินความเสี่ยงต่อการหกล้มและการป้องกันการหกล้ม การหกล้มเป็นปัจจัยที่สำคัญมากสำหรับการหักของกระดูก โดยมีความสัมพันธ์กับการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อต้นขา (quadriceps) การเดินเซ โรคทางสมอง ปัญหาเรื่องสายตาและต่อกระดูกในผู้ป่วยสูงอายุ การใช้ยาบางอย่าง เช่น ยานอนหลับ ยาแก้ปวดประสาท ยาต้านฮีสตามีน รวมทั้งยาที่ทำให้เกิด postural hypotension⁽¹⁰⁸⁻¹¹²⁾ ดังนั้นควรหลีกเลี่ยง แก้วไขหรือลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ส่งผลให้เกิดการหกล้มและเกิดอุบัติเหตุได้ง่ายซึ่งจะช่วยทำให้อุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักลดลง

การรักษาโดยใช้ยา

ปัจจุบันมีข้อมูลยาหลายชนิดที่นำมาใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จากหลักฐานเชิงประจักษ์พบว่าประสิทธิภาพของยาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลในกลุ่มของโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้ตั้งวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาถึงผลของยาต่อการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก แต่ศึกษาถึงผลที่มีต่อความหนาแน่นกระดูกอย่างไรก็ตามมีข้อมูลจากวัตถุประสงค์รองถึงผลที่มีต่อภาวะกระดูกสันหลังหักและข้อมูลด้านความปลอดภัย ยาที่ได้รับการรับรองในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ได้แก่ อเลนโดรเนต (alendronate) เอธิโดรเนต (etidronate) ริสลิโดรเนต (risedronate) โซลิโดรเนต (zoledronate) และเทอริพาราไทด์ (teriparatide) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงรายการยาที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

รายการยา	ขนาดยา	วิธีการบริหารยา
อเลนโดรเนต Alendronate	5 หรือ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง 70 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง *	รับประทาน
เอธิโดรเนต Etidronate#	400 มิลลิกรัม วันละครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ทุก 3 เดือน	รับประทาน
ริสลิโดรเนต Risedronate	5 มิลลิกรัม วันละครั้ง 35 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง *	รับประทาน
โซลิโดรเนต Zoledronate	5 มิลลิกรัม ปีละครั้ง	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
เทอริพาราไทด์ Teriparatide	20 ไมโครกรัมวันละครั้ง	ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง

* รับประทานวันละครั้งได้รับการรับรองใช้ในโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

เอธิโดรเนต (etidronate) ได้รับการรับรองการใช้เฉพาะในยุโรปและประเทศแคนาดา

เมื่อพิจารณาข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ มีความหลากหลายในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาในแง่ของ อายุ เพศ โรคประจำตัว ยารักษาโรค ระยะเวลาที่เริ่มรักษาหลังจากได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และ การศึกษาส่วนใหญ่ติดตามผลในช่วงระยะเวลาสั้นๆ (ประมาณ 1ปี) นอกจากนี้ประชากรชายและหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีจำนวนค่อนข้างน้อย ดังนั้นข้อมูลในประชากรกลุ่มนี้จึงมีน้อยเมื่อเทียบกับประชากรวัยหลังหมดประจำเดือน

จากข้อมูลข้างต้นพบว่าอัตราการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกและความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากเริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ดังนั้นการช่วงเวลากการเริ่มยาป้องกันหรือรักษากระดูกพรุนจึงมีความสำคัญ ยาชนิดต่างๆ ที่มีข้อมูลในการป้องกันหรือรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ มีดังนี้

:: **Bisphosphonates**

บิสฟอสโฟเนตเป็นยาในกลุ่ม Anti-resorptive agents ที่มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มากที่สุด อาจถือได้ว่าเป็นยาในกลุ่มแรกๆ ที่นิยมเลือกใช้

ยามีโครงสร้างคล้ายกับ pyrophosphate โดยจะจับกับ hydroxyapatite crystal ที่กระดูก มีฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกเป็นหลักโดยยับยั้งการทำงานของเซลล์ osteoclast และทำให้เกิด apoptosis ของ osteoclast⁽¹¹³⁾ ส่วนฤทธิ์เกี่ยวกับการสร้างกระดูกนั้นยังไม่ทราบชัดเจน แต่มีข้อมูลที่อ้างว่าบิสฟอสโฟเนตยับยั้งฤทธิ์ของคอร์ติโคสเตียรอยด์ในส่วนที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์กระดูก (osteocyte apoptosis) และอาจจะมีผลเช่นเดียวกันต่อ osteoblast ด้วย⁽¹¹⁴⁾

จากการศึกษายาบิสฟอสโฟเนตทั้งกลุ่มพบว่าสามารถลดและป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง (spine) และกระดูกโคนขาส่วนต้น (proximal femur) เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่าเลนโดรเนต เอธิโดรเนต และริสลิโดรเนตลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักด้วย⁽¹⁰⁴⁾

:: **เอธิโดรเนต (Etidronate)**

การให้เอธิโดรเนต (Etidronate) เป็นรอบๆ 400 มิลลิกรัม วันละครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ทุก 3 เดือน สามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังทั้งในกลุ่มที่ให้เพื่อการป้องกันและรักษา แต่ผลที่มีต่อความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสะโพกมีน้อยกว่า⁽¹¹⁵⁻¹²⁴⁾ มีการศึกษาเล็กน้อยที่รายงานถึงผลต่อการลดอัตราการเกิดกระดูกหัก^(115, 118, 122, 124) และมีเพียงการศึกษาเดียวที่พบว่าสามารถลดการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ โดยศึกษาในกลุ่มผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนและเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽¹¹⁸⁾ แต่บางการศึกษาก็กลับพบว่ากลุ่มที่ได้ยานี้เกิดกระดูกหักและมีอาการมากกว่า⁽¹²⁴⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษิต่างๆ มีประชากรจำนวนน้อยจึงยากที่จะสรุปผลในแง่ของการลดการเกิดกระดูกหัก

:: **อลเลนโดรเนต (Alendronate)**

การศึกษาของ Saag KG และคณะ โดยให้ออลเลนโดรเนตชนิดรับประทานขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัมร่วมกับการให้ยาแคลเซียมขนาด 800 ถึง 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ วิตามินดี 250 - 500 IU ต่อวัน เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก โดยแบ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นกลุ่มตามระยะเวลา คือ อย่างน้อย 4 เดือน 4 - 12 เดือน และมากกว่า 12 เดือน⁽¹²⁵⁾ พบว่า ออลเลนโดรเนตขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมสามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลัง จากความหนาแน่นก่อนรักษาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 2.1 และ 2.9 ตามลำดับ) แต่ในกลุ่ม 2.5 มิลลิกรัมแม้จะมีการเพิ่มความหนาแน่นกระดูกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มยาหลอกมีการลดลงของความหนาแน่นกระดูก สำหรับกระดูกโคนขาที่เช่นเดียวกัน กล่าวคือพบว่าการเพิ่มความหนาแน่นกระดูกอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มอลเลนโดรเนตขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม ซึ่งยาทั้งสองขนาดดังกล่าวมีผลลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักทั้งที่กระดูกสันหลังและส่วนที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral

fractures) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 2.3 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 3.7, อัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรค (relative risk) 0.6; 95 percent confidence interval, 0.1 - 4.4) และเมื่อทำการศึกษาต่อเนื่องยาวนานมากกว่า 1 ปี พบว่ายังคงมีการเพิ่มความหนาแน่นกระดูกอย่างต่อเนื่อง และหลังจาก 2 ปีพบว่ากลุ่มที่ได้ยามีการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่จากภาพรังสี (morphometric vertebral fractures) น้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 0.7 และ 6.8; $P < 0.05$)

:: ริสลิโดรเนต *Risedronate*

ข้อมูลการศึกษายาริสลิโดรเนตทั้งในแง่การป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโค สเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยังไม่ถึง 3 เดือน⁽¹²⁶⁾ และในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มานานมากกว่า 6 เดือนแล้ว⁽¹²⁷⁾ รวมทั้งการศึกษาเพื่อประเมินผลที่มีต่อการเกิดกระดูกหัก⁽¹²⁸⁾ ซึ่งทำในกลุ่มหญิงและชาย 518 คน มีอายุตั้งแต่ 18 ถึง 85 ปี และได้รับ เพรดนิโซโลนขนาดตั้งแต่ 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งประชากรเป็นกลุ่มที่ได้รับยาริสลิโดรเนต ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน และ 5 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาโดยรวมพบว่ายาเพิ่มความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลัง (lumbar BMD) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ +1.9; $P < 0.001$ เมื่อเทียบกับก่อนรักษาและยาหลอก) และเพิ่มความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกโคนขา (femoral neck BMD) (ร้อยละ +1.3; $P < 0.01$ เมื่อเทียบกับก่อนรักษาและ; $P < 0.001$ เมื่อเทียบกับยาหลอก) เมื่อพิจารณาตามขนาดยาพบว่าริสลิโดรเนตขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน เพิ่มความหนาแน่นกระดูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่กระดูกสันหลัง (lumbar BMD) เท่านั้น โดยกลุ่มริสลิโดรเนตขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหักจากภาพรังสี (morphometric vertebral fractures) ได้ร้อยละ 58 ส่วนกลุ่ม 5 มิลลิกรัมต่อวันก็ลดลงได้ร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ($P=0.08$ และ $P=0.01$ ตามลำดับ) นอกจากนี้ กลุ่มริสลิโดรเนตยังพบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดกระดูกสันหลังหักหลายที่ (multiple vertebral fractures) เป็นจำนวนน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอีกด้วย แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่การลดกระดูกหักในส่วนที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fractures)

จากข้อมูลของยาบิสฟอสโฟเนตชนิดรับประทานชนิดต่างๆ แม้จะให้ผลดีทั้งในแง่ความหนาแน่นกระดูกและการลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก แต่ก็มีสิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณาในการรับประทานยาบิสฟอสโฟเนต คือ ผลข้างเคียงโดยเฉพาะการเกิดการอักเสบของหลอดอาหาร (reflux esophagitis) โดยจะต้องแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาพร้อมกับน้ำเปล่า 1 แก้วก่อนอาหารอย่างน้อย 1/2 ชั่วโมง ห้ามรับประทานยาพร้อมกับอาหารเนื่องจากจะลดการดูดซึมของยา และภายหลังรับประทานยาควรอยู่ในท่านั่งตรง ไม่นอนราบหรือนอนตะแคงอย่างน้อย 1 ชั่วโมงเพื่อลดการเกิดการอักเสบของหลอดอาหารดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น

:: ไอแบนโดรเนต (*ibandronate*)

จากการศึกษาการศึกษาเชิงเปรียบเทียบ⁽¹²⁹⁾ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยไอแบนโดรเนต (ibandronate) ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือด เมื่อเปรียบเทียบกับวิตามินดีชนิดรับประทาน (alfacalcidol) แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกระดูกหักในทั้ง

สองกลุ่มมีจำนวนน้อย (5 ราย เปรียบเทียบกับ 13 ราย) และการเกิดกระดูกหักไม่ได้เป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษา ดังนั้นข้อมูลเกี่ยวกับการลดกระดูกหักที่อื่น นอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (nonvertebral fracture) โดยเฉพาะกระดูกสะโพกยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน เนื่องจากจำนวนครั้งที่เกิดกระดูกหักในการศึกษานี้น้อยมาก

:: โซลิโดรอนิกแอซิด (Zoledronic acid)

โซลิโดรอนิกแอซิด (Zoledronic acid) ได้รับการรับรองการใช้จากคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในข้อบ่งชี้โรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน กระดูกสะโพกหักจากภาวะกระดูกพรุนทั้งในเพศหญิงและชาย ชายที่มีภาวะความหนาแน่นกระดูกต่ำ และไม่นานมานี้ได้รับการรับรองในข้อบ่งชี้โรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ด้วย⁽¹³⁰⁾

โซลิโดรอนิกแอซิดเป็นบิสฟอสโฟเนตชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีฤทธิ์ยาวนาน 1 - 2 ปี^(131, 132) จัดว่าเป็นยาใหม่ที่น่าสนใจเนื่องจากการบริหารยาเพียงหนึ่งครั้งต่อปี ทำให้มั่นใจว่าผู้ป่วยสามารถรับยาได้เพียงพอ เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่าการบริหารยาบิสฟอสโฟเนตในรูปแบบรับประทาน ไม่ว่าจะป็นวันละครั้ง สัปดาห์ละครั้งหรือเดือนละครั้งก็ตามอาจมีปัญหาคือในเรื่องของการรับยาอย่างต่อเนื่อง⁽¹³⁰⁾ และปัจจัยนี้ (compliance) เป็นปัจจัยสำคัญส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยาเช่นกัน ซึ่งการศึกษาของ Siris และคณะ⁽¹³³⁾ ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนพบว่าต้องรับประทานยาได้ครบอย่างน้อยร้อยละ 75 - 80 จึงจะสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้

ข้อมูลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ จากการศึกษาแบบสุ่มและปิดบังข้อมูลทั้งสองด้าน (randomized, double-blind, double-dummy noninferiority study)⁽¹³⁴⁾ ในผู้ป่วยทั้งหญิงและชาย จำนวน 833 คน พบว่าโซลิโดรอนิกแอซิด (zoledronate) 5 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำปีละ 1 ครั้ง มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าและเหนือกว่าริสไดรอนิกแอซิด (risedronate) ในแง่ของความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังและกระดูกโคนขา (lumbar spine and femoral neck) โดยในกลุ่มที่ให้เพื่อป้องกัน (ผู้ป่วยได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยังไม่ถึง 3 เดือน) โซลิโดรอนิกแอซิดเพิ่มความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังร้อยละ 2.06 ส่วนกลุ่มริสไดรอนิกแอซิดเพิ่มความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังร้อยละ 0.64 และกลุ่มที่ให้เพื่อการรักษา (ผู้ป่วยได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์นานมากกว่า 3 เดือน) พบการเพิ่มความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังร้อยละ 4.06 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2.71 ในกลุ่มริสไดรอนิกแอซิด นอกจากนั้นแล้วโซลิโดรอนิกแอซิดลด bone turnover marker ได้มากกว่ากลุ่มริสไดรอนิกแอซิด พบผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักใหม่ 8 รายจากผู้ป่วย 771 รายที่ได้รับการติดตามครบ 1 ปี โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ให้เพื่อป้องกันและกลุ่มที่ให้เพื่อการรักษา ในแง่ผลข้างเคียงพบในกลุ่มโซลิโดรอนิกแอซิดมากกว่ากลุ่มริสไดรอนิกแอซิด ส่วนมากมักเป็นผลข้างเคียงที่เกิดในช่วงสั้นๆ หลังจกฉีดยา ผลข้างเคียงที่มีรายงาน ได้แก่ ไข้ ปวดเมื่อยตัว อากาศคล้ายไข้หวัด ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบได้ในกลุ่มโซลิโดรอนิกแอซิดเช่นเดียวกันกับการศึกษาอื่น⁽¹³¹⁾

โดยสรุปจากข้อมูลข้างต้นโซลิโดรอนิกแอซิด (zoledronate) เป็นบิสฟอสโฟเนตที่ใช้ได้ดีในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับยาบิสฟอสโฟเนตชนิดรับประทานหรือมีโรคทางเดินอาหารที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมยา⁽¹⁰⁴⁾

เนื่องจากข้อมูลการใช้ยาในกลุ่มนี้ในโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยังมีน้อยและระยะเวลาในการศึกษาสั้นกว่ากลุ่มโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ดังนั้นข้อมูลด้านความปลอดภัยยังมีไม่มากนัก โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มักมีโรคประจำตัวและจำเป็นต้องใช้ยาอื่น ๆ ร่วมด้วยหลายชนิดเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป ดังนั้นจึงมีโอกาสที่จะเกิดผลข้างเคียงที่บ่อยกว่าและรุนแรงมากกว่า ผลข้างเคียงรุนแรงอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะกระดูกขากรรไกรตายซึ่งมักพบในร่างกายบริเวณที่กระดูกไม่มีเนื้อเยื่อปกคลุม เช่น เนื้อเยื่อหลังจากถอนฟันหรือหัตถการที่เกี่ยวกับทันตกรรม มีรายงานจากยาบิสฟอสโฟเนต ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ^(135, 136) โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รับยาโซลิโดรอนิกแอสิดหลายครั้ง และยังมีรายงานในผู้ป่วยที่รับประทานยาบิสฟอสโฟเนตอีกด้วย⁽¹³⁰⁾ โดย American Society for Bone and Mineral Reserch osteonecrosis of the jaw task force⁽¹³⁵⁾ ได้คาดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกขากรรไกรตายประมาณ 1 ใน 10,000 ถึง 1 ใน 100,000 ครั้งที่ใช้บิสฟอสโฟเนต รวมถึงมีการศึกษาอื่นที่ยืนยันการเกิดผลข้างเคียงนี้⁽¹³⁷⁾ การศึกษาในประเทศเยอรมันเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน 780,000 พบการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย 3 ราย คิดเป็น 1 ต่อ 100,000 patient treatment years⁽¹³⁸⁾ การศึกษาในประเทศออสเตรเลียพบการเกิดกระดูกขากรรไกรตาย 36 ราย คิดเป็นอัตราเสี่ยงร้อยละ 0.01 ถึง 0.04 และอัตราเสี่ยงเพิ่มเป็นร้อยละ 0.09 ถึง 0.34 หลังจากถอนฟัน⁽¹³⁹⁾ นอกจากนั้นยังพบรายงานภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพริ้ว (Atrial fibrillation) ในผู้ป่วยที่ได้รับโซลิโดรอน⁽¹⁴⁰⁾ ตลอดจนรายงานการเกิดกระดูกโคนขาหัก (subtrochanteric femoral fractures) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาบิสฟอสโฟเนตเป็นระยะเวลานาน^(141, 142) ซึ่งยังไม่ทราบชัดเจนถึงกลไกการเกิด อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะนี้รวมทั้งความสัมพันธ์กับการใช้ยาบิสฟอสโฟเนต เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาที่พบว่า การเกิดกระดูกโคนขาหัก (subtrochanteric or diaphyseal femur fracture) จากยาบิสฟอสโฟเนตพบได้น้อย โดยในผู้ป่วยหญิง 14,195 ราย พบกระดูกหัก 12 ครั้ง จากผู้ป่วย 10 ราย คิดเป็นอัตรา 2.3 ต่อ 10,000 patient-years หรือเป็นอัตราความเสี่ยงสูงสุด 1.5 เท่าของกลุ่มยาหลอก ซึ่งอัตราความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นขนาดนี้ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ⁽¹⁴³⁾ นอกจากนี้ Abrahamsen และคณะ⁽¹⁴⁴⁾ เก็บรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาเชิงสังเกต พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาบิสฟอสโฟเนตและไม่ได้รับยา มีจำนวนการเกิดกระดูกโคนขาหัก (subtrochanteric fracture) ประมาณร้อยละ 7 ซึ่งไม่แตกต่างกับการเกิดกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน โดยอัตราความเสี่ยงการเกิดกระดูกโคนขาหัก (subtrochanteric or diaphyseal femur fracture) ในกลุ่มออสโตรเจน เท่ากับ 1.46 (0.91–2.35, p = 0.12) เปรียบเทียบกับ 1.45 (1.21–1.74, p < 0.001) ในกลุ่มที่เกิดกระดูกสะโพกหักเมื่อปรับด้วยปัจจัยจากโรคประจำตัวและยาที่รับประทานเป็นประจำ ซึ่งความเสี่ยงจะลดลงหากได้รับยาบิสฟอสโฟเนตครบถ้วน (adherence) เช่นเดียวกันกับรายงานของคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกาที่สรุปว่ายาไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกโคนขาหัก⁽¹⁴⁵⁾

นอกเหนือจากนี้สิ่งที่ควรคำนึงอีกประการหนึ่งในการใช้ยาก็คือยาบิสฟอสโฟเนตสามารถผ่านรกได้ ดังนั้นต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวังในกลุ่มผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์เนื่องจากยาอาจมีผลต่อระบบกระดูกของทารกในครรภ์ได้⁽¹⁰⁴⁾

:: การใช้ฮอร์โมนสังเคราะห์พาราไทรอยด์

(Recombinant human parathyroid hormone)

การให้ยาพาราไทรอยด์ฮอร์โมนแบบเป็นพักๆ (intermittent administration) ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการสร้างกระดูกทั้งในระดับเนื้อเยื่อและระดับเซลล์ จากหลักการดังกล่าวจึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์⁽¹⁴⁶⁾

เทอริพาราไทด์ (teriparatide) เป็นฮอร์โมนสังเคราะห์พาราไทรอยด์ ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกา สำหรับใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

จากการศึกษาผลของเทอริพาราไทด์ (teriparatide: human recombinant PTH amino acids 1 - 34) ขนาด 40 ไมโครกรัมต่อวัน ในกลุ่มผู้ป่วยหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนซึ่งได้รับยาเพรดนิโซโลนชนิดรับประทานและได้รับฮอร์โมนเพศทดแทนร่วมด้วย (Hormonal Replacement Therapy ; HRT)^(147, 148) ผลการศึกษาพบว่าความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับการรักษานาน 1 ปี และยังคงระดับความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลัง ภายหลังจากหยุดยาและติดตามที่ 1 ปี พบว่าความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสะโพกเพิ่มขึ้นเล็กน้อยหลังจากได้รับการรักษานาน 1 ปี และยังคงเพิ่มขึ้นหลังจากหยุดยา โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจาก 2 ปี

Saag, K. G. และคณะ⁽¹⁴⁹⁾ ทำการศึกษาแบบสุ่มและปิดบังข้อมูลทั้งสองด้าน นาน 18 เดือน โดยใช้เทอริพาราไทด์ (teriparatide) ขนาด 20 ไมโครกรัมต่อวัน และ อเลนโดรเนต (alendronate) ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในหญิงและชายที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จำนวน 428 ราย โดยผู้ป่วยส่วนมากมีโรครูมาติสซั่ม พบว่าความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับเทอริพาราไทด์เมื่อเปรียบเทียบกับอเลนโดรเนต โดยความแตกต่างเริ่มตั้งแต่ 6 เดือนหลังการรักษา การเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นเช่นเดียวกันที่กระดูกสะโพก โดยความแตกต่างยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับการรักษานาน 1 ปี ซึ่งหลังการรักษานาน 18 เดือน ความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังในกลุ่มเทอริพาราไทด์เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.2 ขณะที่กลุ่มอเลนโดรเนตเพิ่มขึ้นร้อยละ 3.4 และความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสะโพกในกลุ่มเทอริพาราไทด์เพิ่มขึ้นร้อยละ 3.8 ขณะที่กลุ่มอเลนโดรเนตเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.4 การศึกษานี้ไม่ได้ตั้งวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาการลดการเกิดกระดูกหัก แต่พบว่าการเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายรังสีที่แสดงให้เห็นภาวะกระดูกสันหลังหักใหม่พบในผู้ป่วย 10 ราย ที่ได้อเลนโดรเนต และ 1 ราย ในกลุ่มเทอริพาราไทด์ (ร้อยละ 6.1 เทียบกับ 0.6 ; $P = 0.004$) แสดงให้เห็นว่ายาเทอริพาราไทด์ลดการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ที่เห็นได้จากภาพถ่ายรังสีได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มที่จะลดกระดูกสันหลังหักแบบมีอาการด้วย (clinical vertebral fractures) (ร้อยละ 1.8 เทียบกับ 0; $P=0.07$) โดยไม่พบความแตกต่างของกระดูกหักใหม่ที่ตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (nonvertebral fractures) นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มดัชนีทางชีวเคมีของกระดูก สำหรับ osteoblast และ osteoclast ในกลุ่มเทอริพาราไทด์ ขณะที่กลุ่มอเลนโดรเนตพบการลดลงของดัชนีทางชีวเคมีของกระดูก ซึ่งบ่งบอกถึงกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม Langdahl BL และคณะพบการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นกระดูก

เกิดเช่นเดียวกันทั้งกลุ่มผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน และชาย⁽¹⁵⁰⁾ มีประเด็นที่น่าสนใจ คือเทอริพาราไนด์ทำให้ความหนาแน่นกระดูกในกลุ่มที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่มขึ้นน้อยกว่าในกลุ่มผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่ได้ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์⁽¹⁵¹⁾ ความแตกต่างนี้แสดงให้เห็นว่ายาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์ต้านผลของเทอริพาราไนด์ โดยส่งผลต่อ osteoblastogenesis และการตายของ osteoblasts และ osteocytes⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾ นอกจากนี้ Saag, K. G. และคณะ⁽¹⁴⁹⁾ ได้รายงานข้อมูลเมื่อสิ้นสุดการศึกษาเพิ่มเติมนาน 36 เดือน ยืนยันผลการรักษาถึงประสิทธิภาพของเทอริพาราไนด์ที่เหนือกว่าเลนโดรเนตในการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก และยังคงลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มเทอริพาราไนด์⁽¹⁵⁵⁾

ถึงแม้ว่าการศึกษายืนยันผลของเทอริพาราไนด์นานถึง 36 เดือนแต่คณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้เพียง 24 เดือน เนื่องจากมีรายงานการเกิดมะเร็งชนิด osteosarcoma ในหนูเมื่อใช้ยาในขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน

จากกลไกการออกฤทธิ์ของเทอริพาราไนด์ซึ่งกระตุ้นการทำงานของ osteoblast น่าจะเหมาะกับการรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เนื่องจากส่งผลต่อ osteoblasts เป็นกลไกหลักเช่นกัน อย่างไรก็ตามเทอริพาราไนด์ต้องบริหารยาด้วยวิธีการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังทุกวัน และยาต้องเก็บในที่เย็นอีกด้วย ดังนั้นอาจมีผลต่อการใช้อย่างต่อเนื่องในระยะยาว ผลข้างเคียงของยาก็มีส่วนสำคัญเช่นกัน จากการศึกษา⁽¹⁴⁹⁾ ติดตามยาวนาน 18 เดือน พบผลข้างเคียงคืออาการคลื่นไส้อาเจียน และอาการนอนไม่หลับ แต่อาการดังกล่าวก็พบในกลุ่มเปรียบเทียบด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามยาวนานถึง 36 เดือน⁽¹⁵⁵⁾ ยังมีรายงานอาการคลื่นไส้อาเจียน อาการนอนไม่หลับ การติดเชื้อไวรัสและภาวะแคลเซียมสูง (ระดับมักไม่เกิน 11.0) มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ นอกจากนั้นแล้วยามีราคาแพงกว่ายาบิสฟอสเฟตมาก และข้อมูลในแง่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักยังมีจำนวนผู้ป่วยไม่มากพอที่จะสรุปได้ชัดเจน ดังนั้นยาบิสฟอสเฟตคงยังเป็นยาตัวแรก que เลือกใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์⁽¹⁰⁴⁾

:: ดีโนซูแมบ (Denosumab)

ดีโนซูแมบ (Denosumab) เป็น humanized monoclonal antibody ทำหน้าที่ต่อต้าน receptor activator ของ nuclear factor kappaB ligand ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการกระตุ้นการทำงานของ osteoclast แรกเริ่มมีการใช้ดีโนซูแมบในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือน⁽¹⁵⁶⁾ พบว่ายาสามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูก และลดการเกิดกระดูกสันหลังหัก กระดูกสะโพกหัก และกระดูกส่วนที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหักอีกด้วย ต่อมามีการศึกษาในกลุ่มชายที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากและได้รับการรักษาโดยการทำให้เกิดภาวะขาดฮอร์โมนแอนโดรเจน⁽¹⁵⁷⁾ พบว่าลดการเกิดกระดูกสันหลังหักจากภาพถ่ายรังสีและการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽¹⁵⁸⁾ ซึ่งมีผู้ป่วยบางส่วนที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย พบว่ายาสามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก

ดีโนซูแมบเป็นยาฉีด บริหารยาโดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน ดังนั้นจึงใช้ได้ง่ายเพิ่มโอกาสในการปฏิบัติตามและการได้รับยาอย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามยาเริ่มมีการใช้ไม่นานจึงยังไม่ทราบผลของยาในระยะยาวโดยเฉพาะผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อและเนื้องอก⁽¹⁵⁹⁾

ปัจจุบันยายังไม่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกา เนื่องจากยังขาดข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะยาวโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย

:: วิตามินดีและแคลเซียม (Vitamin D and Calcium)

การศึกษาข้อมูลในประเทศไทย พบภาวะขาดวิตามินดีในประชาชนภาคตะวันออกเฉียงเหนือ^(160, 161) ปัจจุบันเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ vitamin D deficiency เช่น ผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่ค่อยได้รับแสงแดด ผู้ป่วยเป็นโรคที่จำเป็นต้องเลี่ยงแสงแดด อาจพิจารณาให้วิตามินดีเสริม โดยให้วิตามิน ดี (inactive form) ในขนาด 700 - 800 IU⁽¹⁶²⁾ ซึ่งในทางปฏิบัติสามารถให้ multivitamin 2 เม็ดต่อวัน ก็จะได้รับปริมาณวิตามินดีเพียงพอ

อนุพันธ์ของวิตามินดี

สำหรับยาวิตามิน ดี ชนิด active form เช่น 1,25 (OH)₂D (Rocaltrol[®]) และ 1,α-(OH)D (One alpha[®]) มีขนาดของวิตามินดีที่อยู่ในเม็ดยาปริมาณค่อนข้างสูง อาจส่งผลให้เกิดภาวะ vitamin D intoxication ได้ง่าย และราคาขายค่อนข้างแพง⁽¹⁶³⁾

ข้อมูลการศึกษา ของอนุพันธ์วิตามินดีทั้ง alfacalcidol และ calcitriol มีผลดีต่อความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังแต่ไม่มีผลต่อกระดูกสะโพกรวมถึงผลต่อการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก^(164, 165)

Alfacalcidol การศึกษาแบบเปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยโรครูมาติกที่ได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่า อเลนโดรเนต (alendronate) ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันมีประสิทธิภาพเหนือกว่า alfacalcidol 1 ไมโครกรัมต่อวัน ในแง่มวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง⁽¹⁶⁶⁾ อย่างไรก็ดี Reginster และคณะ⁽¹⁶⁷⁾ รายงานการศึกษาในหญิงและชาย 145 ราย ที่เริ่มให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และให้ alfacalcidol 1 ไมโครกรัมต่อวันนาน 1 ปี พบว่าสามารถป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง (ร้อยละของค่าเฉลี่ยของการลดลงของมวลกระดูกที่ 12 เดือน 0.39 เทียบกับ 5.67 ในกลุ่มเปรียบเทียบ; p=0.02) Lakatos และคณะ ศึกษาในหญิง 41 รายที่เริ่มให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่า alfacalcidol 0.25 - 1 ไมโครกรัมต่อวัน ป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูก radius เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้แคลเซียม 500 มิลลิกรัมต่อวัน⁽¹⁶⁸⁾ Ringe และคณะทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ 85 ราย โดยเปรียบเทียบกลุ่ม alfacalcidol 1 ไมโครกรัมร่วมกับแคลเซียม 500 มิลลิกรัมต่อวัน กับการให้วิตามินดี 1000 IU ต่อวันร่วมกับแคลเซียม 500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่ามีการเพิ่มความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม alfacalcidol 1 ไมโครกรัมร่วมกับแคลเซียม (ค่าเฉลี่ย ร้อยละ 2) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ตำแหน่งกระดูกโคนขา เช่นเดียวกับกับกลุ่มวิตามินดีและแคลเซียมซึ่งไม่พบการเปลี่ยนแปลงเลย⁽¹⁶⁹⁾ การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ 112 รายและผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 42 รายที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่าการให้ alfacalcidol 0.5 - 1 ไมโครกรัมต่อวัน นาน 2 ปีสามารถลดการสูญเสียมวลกระดูก โดยเฉพาะที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง⁽¹⁷⁰⁾

Calcitriol การศึกษาช่วงแรกๆ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ 23 ราย ให้ calcitriol 0.25 - 1.0 ไมโครกรัมต่อวัน พบว่าไม่มีผลต่อความหนาแน่นกระดูกแขน⁽¹⁷¹⁾ การศึกษาในผู้ป่วย 92 รายทั้งหญิงและชายที่เริ่มได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่า calcitriol 0.5 - 1.0 ไมโครกรัมต่อวัน ลดการสูญเสียมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 12 เดือนหลังการรักษา แต่ไม่มีผลต่อกระดูกสะโพก⁽¹⁷²⁾ การศึกษาต่อมาในผู้ป่วย 65 รายที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายหัวใจและปอด Sambrook และคณะ พบว่า calcitriol 0.5 - 0.75 ไมโครกรัมต่อวัน ร่วมกับแคลเซียม 600 มิลลิกรัมต่อวัน ลดการสูญเสียมวลกระดูกที่กระดูกโคนขาส่วนต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับแคลเซียมเพียงอย่างเดียว⁽¹⁷³⁾ แตกต่างจากผลการศึกษาของ Stempfle และคณะ ที่พบว่า calcitriol 0.25 ไมโครกรัมต่อวันไม่มีผลต่อมวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง⁽¹⁷⁴⁾ การศึกษาของ Lambrinouadaki ในหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน 56 ราย ได้ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เพื่อรักษาโรคเอสแอลอี พบการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นมวลกระดูกสันหลังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ย ร้อยละ 2.1) ในกลุ่มที่ได้ calcitriol 0.5 ไมโครกรัมต่อวัน ร่วมกับแคลเซียม 1200 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอก แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ตำแหน่งกระดูกแขนและสะโพก⁽¹⁷⁵⁾

จากหลักฐานที่มีในปัจจุบันทั้ง alfacalcidol และ calcitriol ยังไม่ได้รับการรับรองเพื่อใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในกลุ่มประเทศยุโรปและอเมริกาเหนือ นอกจากนี้แล้วการใช้ยาในกลุ่มนี้ต้องติดตามระดับแคลเซียมในเลือดเป็นระยะๆ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดระดับแคลเซียมในเลือดสูงจากภาวะ vitamin D intoxication⁽¹⁰⁴⁾

การตรวจเลือดวัดระดับวิตามิน ดี (25(OH)D) สามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะ vitamin D deficiency ได้ (ปกติควรมีค่ามากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร⁽¹⁾) ในต่างประเทศแนะนำให้ตรวจระดับวิตามินดีในเลือด (serum 25-hydroxyvitamin D) เพื่อแก้ไขให้วิตามินดีอยู่ในระดับปกติ⁽¹³⁰⁾ แต่สำหรับประเทศไทยไม่ได้ทำเป็นประจำในทางปฏิบัติ เนื่องจากค่าตรวจมีราคาแพงและตรวจได้เฉพาะในโรงเรียนแพทย์หรือโรงพยาบาลใหญ่

แคลเซียม

การบริโภคแคลเซียมให้เพียงพอเป็นหัวใจสำคัญในการรักษาโรคกระดูกพรุน ทั้งนี้นอกจากการให้แคลเซียมจะช่วยชะลอการลดลงของมวลกระดูกและลดการเกิดกระดูกหักในผู้สูงอายุที่บริโภคแคลเซียมไม่เพียงพอแล้ว^(176, 177) ยังพบว่ายังช่วยทำให้การรักษาด้วยยาลดการสลายกระดูก (anti-resorptive agents) ได้ผลดีเมื่อผู้ป่วยได้รับแคลเซียมและวิตามิน ดี ที่เพียงพอ^(178, 179) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยแคลเซียมเพียงอย่างเดียวไม่สามารถเพิ่มมวลกระดูกได้ทันที ต้องให้ร่วมกับวิตามิน ดี หรือยาลดการสลายกระดูกเท่านั้น⁽¹⁸⁰⁾ บางการศึกษาพบว่าการให้แคลเซียมและหรือวิตามินดี (native vitamin D) มีผลดีต่อความหนาแน่นกระดูก แต่บางการศึกษาก็ไม่ได้แสดงถึงผลดี⁽¹⁸¹⁾ Buckley และคณะ⁽¹⁸²⁾ พบว่าการให้แคลเซียมและวิตามินดีสามารถลดค่าความหนาแน่นกระดูกได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำมาก การศึกษาผลของ microcrystalline hydroxyapatite compound ในผู้ป่วย 36 คนที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อรักษาโรคตับ พบว่าลดการสูญเสียมวลกระดูกที่กระดูก metacarpal⁽¹⁸³⁾ แต่การศึกษาของ Lambrinouadaki และคณะ

พบว่า การให้แคลเซียม 1200 มิลลิกรัมต่อวันแก่หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนและเป็นโรคเอสแอลอี เป็นระยะเวลา 2 ปี ไม่มีผลต่อมวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง สะโพกและแขน⁽¹⁷⁵⁾ เช่นเดียวกับ Valimaki และคณะ ศึกษาในกลุ่มหญิงและชายวัยกลางคน 29 ราย ที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จากการผ่าตัดเปลี่ยนถ่ายหัวใจ ไม่พบประโยชน์ที่มีต่อมวลกระดูกที่กระดูกสันหลัง จากการให้ แคลเซียม 2 กรัมต่อวัน นาน 12 เดือน⁽¹⁸⁴⁾

วิตามินดี ± แคลเซียม

การศึกษาผู้ป่วย 30 รายได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จากโรคทางอายุรกรรม พบว่าการให้ แคลเซียม 500 มิลลิกรัมต่อวัน หรือให้ร่วมกับวิตามินดี 4,000 IU วันเว้นวัน ไม่มีผลต่อความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลังและกระดูกโคนขา⁽¹⁸⁵⁾ เช่นเดียวกับ Adachi และคณะ พบว่าการให้ วิตามินดี 50,000 IU สัปดาห์ละครั้งร่วมกับแคลเซียม 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ในกลุ่มผู้ป่วย 25 รายที่ เพิ่งเริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ไม่มีผลต่อความหนาแน่นมวลกระดูกสันหลัง⁽¹⁸⁶⁾ Bernstein และคณะ เปรียบเทียบการให้วิตามินดี₃ 250 IU ต่อวัน และแคลเซียม 1 กรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอก นาน 12 เดือน ในผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบไม่ทราบสาเหตุ (inflammatory bowel disease) 17 รายที่ เพิ่งเริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่าไม่มีผลต่อความหนาแน่นมวลกระดูกสันหลัง⁽¹⁸⁷⁾ ต่างกับการศึกษาของ Buckley และคณะ พบว่าการให้แคลเซียม 1 กรัมต่อวันร่วมกับวิตามินดี 500 IU ต่อวัน ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 66 ราย ที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานาน สามารถลดการสูญเสียมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.005$)⁽¹⁸²⁾

การศึกษาเกี่ยวกับ 25-hydroxyvitaminD₃ (25OHD₃; Calcidiol) ในการป้องกันโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดย Di Munno และคณะ ให้ 25OHD₃ 35 ไมโครกรัมทุกวัน นาน 12 เดือนแก่ผู้ป่วย 24 รายที่เป็นโรค Polymyalgia rheumatica และเพิ่งเริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่าสามารถป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกที่กระดูกเรเดียส⁽¹⁸⁸⁾ เช่นเดียวกับ Talalaj และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบการให้ 25OHD₃ 40 ไมโครกรัมทุกวันร่วมกับแคลเซียม 3 กรัมต่อวันกับยาหลอก นาน 12 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จากการเปลี่ยนถ่ายไต 77 ราย พบว่ามีการสูญเสียมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกในกลุ่มยาหลอก และสามารถป้องกันได้ในกลุ่ม 25OHD₃ และแคลเซียม⁽¹⁸⁹⁾

อย่างไรก็ตามแม้ว่าผลการศึกษาดังกล่าว จะขัดแย้งกันและไม่สามารถสรุปให้เห็นประสิทธิภาพที่ชัดเจน แต่การศึกษาวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโค สเตียรอยด์ส่วนใหญ่ มักจะให้เสริมแคลเซียมและหรือวิตามินดีซึ่งมีราคาถูกและผลข้างเคียงต่ำอยู่แล้ว ดังนั้นควรใช้แคลเซียมและวิตามินดีเป็นส่วนเสริมกับการรักษาหลัก⁽¹⁰⁴⁾ The National Osteoporosis Foundation (<http://www.nof.org>)⁽¹⁹⁰⁾ แนะนำให้รับประทานแคลเซียม 1,000 - 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน โดยปรับขนาดยากับปริมาณอาหารที่รับประทานในแต่ละวัน ดังตารางที่ 3 การให้ยาเม็ดแคลเซียมเสริมนั้น ควรให้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานแคลเซียมจากอาหารได้เพียงพอ

ปัจจุบันมียาเม็ดแคลเซียมที่จำหน่ายมากมาย⁽¹⁹¹⁾ ดังตารางที่ 4 แต่ที่นิยมใช้มากที่สุดได้แก่ calcium carbonate เนื่องจากเป็นชนิดที่มีปริมาณธาตุแคลเซียม (elemental calcium) มากที่สุดคือ ร้อยละ 40 ของน้ำหนักยา ทำให้เม็ดยามีขนาดเล็กกว่าแคลเซียมชนิดอื่น สำหรับอาการไม่พึงประสงค์

ของยาแคลเซียมที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ อาการท้องผูก^(192, 193) อาจแก้ไขได้โดยการรับประทานยาพร้อมอาหารและดื่มน้ำตาม จะช่วยลดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร และช่วยให้การดูดซึมยาดีขึ้นด้วย สำหรับ calcium gluconate และ lactate นั้นไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากมีปริมาณธาตุแคลเซียมต่ำมาก เม็ดยาต้องมีขนาดใหญ่มากจึงจะได้รับปริมาณธาตุแคลเซียมเพียงพอ calcium acetate มีปริมาณธาตุแคลเซียมต่ำกว่าและราคาแพงกว่า ส่วน calcium citrate มีราคาแพงกว่า calcium carbonate แต่มีข้อดีก็คือยาจะละลายน้ำได้ดีกว่าในภาวะที่ pH เป็นกลาง จึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยสูงอายุที่มักพบปัญหา achlorhydria และเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการท้องผูกมากเมื่อรับประทานชนิด carbonate ส่วนยาแคลเซียมชนิดเม็ดฟู เป็นยาที่ผลิตออกมาทำให้รับประทานยาได้ง่ายขึ้นแต่มีราคาแพงเมื่อเทียบกับยาเม็ดแคลเซียมชนิดอื่น

:: การรักษาอื่นๆ

ยาอื่นๆ ที่เคยมีการศึกษาในโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เช่น แคลซิโทนิน ฮอริโมนเอสโตรเจนและโซเดียมฟลูออไรด์⁽¹⁹⁴⁾ จากข้อมูลยาเหล่านี้ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่จะนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ⁽¹⁰⁴⁾

ตารางที่ 3 แสดงตัวอย่างอาหารและปริมาณแคลเซียม (คัดลอกจากรายงานของ จงจิตร อังคะวานิส, 2539 ศึกษาแคลเซียมในอาหารและในผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม *Metabolic bone bulletin* 1996; 2: 11-15.)

อาหาร	ปริมาณอาหาร	แคลเซียม (มิลลิกรัม)
นมวัว (นมยูเอชที, นมพาลเจอไรซ์)	1 กล่อง	295
นมผง	¼ ถ้วยตวง	227
นมอัดเม็ด	20 เม็ด	120
ไอศกรีม	1 ลูกใหญ่	78
นมข้นหวาน (ที่ใส่นมไมโล, โอวัลติน, กาแฟ)	1 ช้อนโต๊ะ	85
นมเปรี้ยวชนิดดื่ม เช่น โยโมสต์หรือยี่ห้ออื่น)	1 กล่อง	100
ยาคูลท์	1 ขวด	38
เนยแข็งหรืออาหารผสมเนยแข็ง เช่น พิซซ่า	1 แผ่น	126
ไข่ไก่หรือไข่เป็ด	1 ฟอง	17.5
ปลาทู (หนึ่ง)	1 ตัว (กลาง)	21
ปลาตัวเล็กแห้งหรือสด	1 ช้อนโต๊ะ	85
ปลากระป๋อง	¼ ถ้วยตวง	105
กุ้งแห้งตัวเล็ก	1 ช้อนโต๊ะ	138
กุ้งฝอยสุก	¼ ถ้วยตวง	138
ส้มเขียวหวาน	1 ผลกลาง	20
เต้าหู้ขาวอ่อน	1/3 ถ้วยตวง	94
ผักคะน้า (ผัด)	½ ถ้วยตวง	70
ผักกะเจด (สุก)	½ ถ้วยตวง	70
ผักใบเขียวเช่น ผักกาด ผักกวางตุ้ง (สุก)	½ ถ้วยตวง	114

ตารางที่ 4 แสดงยาแคลเซียมชนิดต่างๆ และปริมาณธาตุแคลเซียมที่มีในส่วนประกอบ (คัดลอกมาจากเอกสารประกอบ การสอนรศ.ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น)

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

:: การติดตามผลการรักษา

การติดตามผลการรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยการตรวจความหนาแน่นกระดูกหรือตรวจวัดดัชนีทางชีวเคมีของกระบวนการสร้างและสลายกระดูก ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน โดยแนะนำให้ติดตามความหนาแน่นกระดูกหลังการรักษาประมาณ 1 - 2 ปี โดยใช้วิธี dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่รับประทานยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงอาจมีการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นกระดูกได้เร็วกว่า ดังนั้นอาจพิจารณาติดตามหลังการรักษา 6 เดือน กระดูกสันหลังเป็นตำแหน่งที่แนะนำให้ใช้ในการติดตามเนื่องจากมีความผิดพลาดน้อย⁽¹⁰⁷⁾

การตรวจวัดดัชนีทางชีวเคมีของกระบวนการสลายกระดูก เช่น N-telopeptide (NTX) หรือ C-telopeptide (CTX) of type I collagen พบว่าผลการเปลี่ยนแปลงหลังจากรักษาเช่นเดียวกับโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน อย่างไรก็ตามดัชนีทางชีวเคมีของกระบวนการสลายกระดูกอาจบ่งบอกถึงการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการอักเสบ ซึ่งลดลงหลังการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ แสดงถึงคุณสมบัติในการยับยั้งโรค จึงยังไม่อาจนำมาใช้เป็นตัวบ่งถึงการลดการสลายกระดูกเสียทีเดียว⁽¹⁰⁷⁾

แนวทางการดูแลรักษาโรคในปัจจุบัน

ปัจจุบันหลายประเทศมีการจัดทำแนวทางการป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์^(181, 194-200) แนวทางที่ได้รับการเผยแพร่ส่วนใหญ่เน้นให้เห็นถึงความสำคัญของการป้องกันโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบปฐมภูมิ (primary prevention) และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนสูง หมายถึงผู้ป่วยได้รับยาป้องกันตั้งแต่เริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยยาบิสฟอสโฟเนตจัดเป็นยากลุ่มแรกที่มีคำแนะนำให้ใช้ร่วมกับการใช้แคลเซียมและวิตามินดีเสริม แนวทางปฏิบัติส่วนใหญ่มักเลือกกลุ่มประชากรที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อเนื่องนาน 3 - 6 เดือนและขนาดยาตั้งแต่ 5 - 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตามขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้เป็นเกณฑ์มีความหลากหลายและแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เช่น ประเทศอังกฤษ และเนเธอร์แลนด์พิจารณาป้องกันหรือรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ทุกขนาด สำหรับการป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prevention or treatment) หมายถึงหลังจากได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แล้วระยะเวลาหนึ่งและตรวจพบที่มีความหนาแน่นกระดูกต่ำหรือกระดูกหัก จะพิจารณาจากค่าความหนาแน่นกระดูก (T-score) โดยค่าที่เลือกรักษาจะผิดปกติต่ำกว่าค่าความหนาแน่นกระดูกในโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน เนื่องจากภาวะกระดูกหักจากการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่ขึ้นกับค่าความหนาแน่นกระดูก นอกจากนั้นแล้วเกณฑ์ค่าความหนาแน่นกระดูก (T-score) ของแต่ละแนวทางปฏิบัติแตกต่างกัน เช่น วิทยาลัยแพทย์โรคข้อแห่งสหรัฐอเมริกาเลือกใช้ค่าความหนาแน่นกระดูก (T-score -1)⁽¹⁹⁵⁾, ประเทศอังกฤษเลือกใช้ค่าความหนาแน่นกระดูก (T-score -1.5)⁽¹⁰⁷⁾, ประเทศเนเธอร์แลนด์ใช้ค่า - 2.5⁽¹⁹⁹⁾ เป็นต้น นอกจากนั้นแล้วแต่ละประเทศกำหนดหลักเกณฑ์ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แตกต่างกันอีกด้วยดังตารางที่ 5 และตารางที่ 6 ทั้งนี้สืบเนื่องจากความแตกต่างของทรัพยากรและนโยบายทางด้านสาธารณสุข ตลอดจนหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบันยังไม่ชัดเจน⁽¹³⁾

สำหรับประเทศไทย มีการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุนโดยมูลนิธิโรคกระดูกพรุนปีพ.ศ. 2553⁽²⁰¹⁾ ซึ่งให้คำแนะนำตามแนวทางของต่างประเทศที่ให้เริ่มรักษาแบบใช้ยาเมื่อคาดว่าต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดเทียบเท่ากับเพรดนิโซโลนวันละ 7.5 มิลลิกรัมขึ้นไปนานตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยง หรือค่าความหนาแน่นกระดูกต่ำกว่า -1.0 (T score < -1.0) โดยใช้การประเมินปัจจัยเสี่ยงเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนซึ่งได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ภาวะดัชนีมวลกายต่ำ ผู้ที่เป็นโรคเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน (เช่นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์) โรคปอดเรื้อรัง และผู้ที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ

อย่างไรก็ดีแนวทางการป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ของประเทศต่างๆ ส่วนใหญ่อาศัยข้อมูลเก่าซึ่งยังไม่มีภาวะที่ในเรื่องของความคุ้มค่า Kanis และคณะจึงได้ทำการศึกษาโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (systematic reviewcost-utility analysis) ของการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ รายงานในปี 2007 แนะนำให้พิจารณาจากอายุของผู้ป่วย และประวัติเคยมีกระดูกเปราะหัก (fragility fracture) โดยหากผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปีและวางแผนให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานให้พิจารณาประวัติเคยมีกระดูกเปราะหัก หากเคยมีก็ให้การรักษาด้วยยาได้เลย หากไม่เคยมี

กระดูกเปราะหักมาก่อน ให้พิจารณาจากอายุ หากอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี ค่อยให้การรักษาด้วยยา หากอายุน้อยกว่า 75 ปีให้พิจารณาจากค่าความหนาแน่นกระดูก ถ้าค่า T score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2 จึงจะคุ้มค่าต่อการใช้ยารักษา⁽²⁰²⁾

ตารางที่ 5 ตารางแสดงข้อแนะนำในการป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ตามแนวทางของวิทยาลัยแพทย์โรคข้อแห่งสหรัฐอเมริกา ปี 2001 (ดัดแปลงมาจาก *ARTHRIS & RHEUMATISM*. 2001;44:1496-1503)

<p>ผู้ป่วยเริ่มรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (เพรดนิโซโลนหรือเทียบเท่า ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัมต่อวัน) และมีการวางแผนว่าจะใช้นานมากกว่าเท่ากับ 3 เดือน</p> <ul style="list-style-type: none"> • การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน เช่น หยุดสูบบุหรี่หรือพยายามหลีกเลี่ยงปริมาณแอลกอฮอล์ถ้าดื่มในปริมาณมาก • แนะนำให้ออกกำลังกายด้วยลงน้ำหนักที่ขาทั้งสองข้าง (weight-bearing physical exercise) • การให้แคลเซียมเสริม • การให้วิตามินดีเสริม (plain หรือ activated form) • ให้ยาบิสฟอสโฟเนต (ควรให้ด้วยความระมัดระวังในหญิงวัยเจริญพันธุ์)
<p>ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นเวลานาน (เพรดนิโซโลนหรือเทียบเท่า ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัมต่อวัน)</p> <ul style="list-style-type: none"> • การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน เช่น หยุดสูบบุหรี่หรือพยายามหลีกเลี่ยงปริมาณแอลกอฮอล์ถ้าดื่มในปริมาณมาก • แนะนำให้ออกกำลังกายแบบลงน้ำหนัก (weight-bearing physical exercise) • การให้แคลเซียมเสริม • การให้วิตามินดีเสริม (plain หรือ activated form) • ให้การรักษาด้วยฮอร์โมนเพศ ถ้ามีภาวะขาดฮอร์โมนหรือข้อบ่งชี้ทางคลินิกอื่นๆ • ตรวจสอบความหนาแน่นกระดูกที่กระดูกสันหลัง (lumbar spine) และหรือกระดูกสะโพก (hip) <ul style="list-style-type: none"> - ถ้าค่าความหนาแน่นกระดูกไม่ปกติ (เช่นค่า T score ต่ำกว่า -1) : เลือกใช้ยาบิสฟอสโฟเนต ควรให้ด้วยความระมัดระวังในหญิงวัยเจริญพันธุ์) พิจารณาใช้ calcitonin เป็นยากลุ่มรอง ถ้าผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้หรือไม่สามารถทนรับประทานยาบิสฟอสโฟเนตได้ - ถ้าค่าความหนาแน่นกระดูกปกติ ให้ติดตามและตรวจวัดความหนาแน่นกระดูกซ้ำปีละครั้ง หรือสองครั้งต่อปี

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบแนวทางการป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (ดัดแปลงมาจาก *Nature Reviews Rheumatology* 2010;6:82-88)

แนวทางปฏิบัติ	วิทยาลัยแพทย์โรคข้อแห่งสหรัฐอเมริกา	วิทยาลัยแพทย์แห่งประเทศอังกฤษ
ขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่เป็นเกณฑ์เริ่มรักษา	ขนาดมากกว่าเท่ากับ 5 มิลลิกรัม นานมากกว่า 3 เดือน	ขนาดยาเท่าไรก็ตามที่รับประทาน นานมากกว่า 3 เดือน
ข้อบ่งชี้การป้องกัน*	ให้ผู้ป่วยทุกรายที่ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี หรือเคยเกิดกระดูกเปราะและหัก (fragility fracture)
ข้อบ่งชี้สำหรับการรักษา#	ค่าความหนาแน่นกระดูกต่ำกว่า -1 (T-score < -1)	ค่าความหนาแน่นกระดูกต่ำกว่าเท่ากับ -1.5 (T-score ≤ -1.5)
การให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริม	ให้ผู้ป่วยทุกรายที่ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ผู้ป่วยที่รับประทานแคลเซียมได้น้อยหรือขาดวิตามินดี

* การป้องกัน หมายถึง เริ่มให้ยาผู้ป่วยทันทีที่เริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

การรักษา หมายถึง เริ่มให้ยาผู้ป่วยหลังจากเริ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และติดตามแล้วมีความผิดปกติของค่าความหนาแน่นกระดูก

ยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นกลุ่มแรก คือ กลุ่มบิสฟอสโฟเนต ได้แก่ อเลนโดรเนต (alendronate) ริสลิโดรเนต (risedronate) และโซลิโดรเนต (zoledronate)

ยาที่ควรเลือกใช้เป็นลำดับที่สอง (ถ้าไม่สามารถใช้ยากกลุ่มแรกได้) ได้แก่

- อนุพันธ์ของวิตามินดี (alphacalcidol, calcitriol)
- ฮอร์โมนเพศ ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในหญิงที่หมดประจำเดือนก่อนวัย ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนในชายที่มีระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนต่ำ
- Teriparatide เนื่องจากมีราคาสูงมาก จึงใช้เฉพาะในคนไข้ที่มีความเสี่ยงสูง คือเคยมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนหลายตำแหน่ง หรือหักที่ข้อ สะโพก หรือในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อยาบิสฟอสโฟเนต โดยมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

1. ค่าความหนาแน่นกระดูก (BMD T score) โดย axial DXA ที่กระดูกสันหลังส่วนที่เหลื่อ (ยังไม่หัก) ที่ตรวจได้ (lumbar spine BMD) หรือที่กระดูกสะโพก (femoral neck or total hip BMD) ≤ -2.5 SD ร่วมกับการมีกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุนจำนวนตั้งแต่ 2 ปล้องขึ้นไป
2. ค่าความหนาแน่นกระดูก (BMD T score) โดย axial DXA ที่กระดูกสันหลังส่วนที่เหลื่อ (ยังไม่หัก) ที่ตรวจได้ (lumbar spine BMD) หรือที่กระดูกสะโพก (femoral neck or total hip BMD) ≤ -2.5 SD ร่วมกับการมีกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน
3. ค่าความหนาแน่นกระดูก (BMD T score) โดย axial DXA ที่กระดูกสันหลังส่วนที่เหลื่อ (ยังไม่หัก) ที่ตรวจได้ (lumbar spine BMD) หรือที่กระดูกสะโพก (femoral neck or total hip BMD) ≤ -3.5 SD ร่วมกับการมีกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุนจำนวน 1 ปล้อง
4. มีหลักฐานที่เชื่อได้ว่าการรักษาที่ผ่านมาด้วยบิสฟอสโฟเนตล้มเหลว โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้ทั้งสองข้อ
 - มีกระดูกสันหลังหักเกิดขึ้นใหม่มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ตำแหน่งหรือกระดูกสันหลังหักที่มีอยู่มีการหักยุบเพิ่ม หรือมีกระดูกสะโพกหักเกิดขึ้นใหม่ ทั้งนี้จะต้องได้รับการรักษาด้วยยาบิสฟอสโฟเนตมากกว่า 2 ปีแล้ว
 - ค่าความหนาแน่นกระดูกที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังลดลงปีละมากกว่าร้อยละ 3 หรือของสะโพกลดลงปีละมากกว่าร้อยละ 5 (โดยคำนวณจากค่า least significant change)^(203, 204) ภายหลังได้รับการรักษานั้นมากกว่า 2 ปีแล้ว

โดยจะต้องแน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาบิสฟอสโฟเนตอย่างถูกต้อง เพียงพอ เหมาะสม และสม่ำเสมอการติดตามหลังการรักษา แนวเวชปฏิบัติของไทยแนะนำให้ติดตามการตรวจมวลกระดูกซ้ำทุก 6 - 12 เดือนได้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้ยารักษาโรคกระดูกพรุน หากผู้ที่ได้รับการรักษาแล้วควรตรวจซ้ำภายใน 1 ปี และควรให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จนกว่าจะหยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

บทสรุป

โรคกระดูกพรุนจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีความสำคัญ แต่มักไม่มีอาการและอาการแสดงที่ชัดเจน และแม้ว่าจะเกิดภาวะแทรกซ้อน คือกระดูกหัก โดยเฉพาะที่กระดูกสันหลัง พบว่าผู้ป่วยเพียงหนึ่งในสามเท่านั้นที่อาจมีอาการ ดังนั้นโรคอาจได้รับการประเมินน้อยกว่าความเป็นจริง แม้ว่าปัจจุบันเริ่มมีการตระหนักถึงความสำคัญมากขึ้น แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็ยังไม่ได้รับการป้องกันและรักษาที่เหมาะสม ปัจจุบันเครื่องมือประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยังไม่มีชัดเจน แม้ว่าจะมีการนำ FRAX[®] มาใช้ แต่ก็มีข้อต่อหลายประการดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ปัจจุบันมียามากมายซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคกระดูกพรุนได้ผลดี ไม่ว่าจะสามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกหรือลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ยาในการรักษาควรคำนึงถึงผลการศึกษาที่ผ่านมา ข้อดีและข้อเสียในการใช้ยา ยาหลักนอกเหนือจากยาแคลเซียมและวิตามินดีแล้ว ยาบิสฟอสโฟเนตเป็นยาในกลุ่มแรกที่แนะนำให้เลือกใช้ โดยจากข้อมูลการศึกษาบิสฟอสโฟเนตชนิดรับประทานวันละครั้งได้รับการรับรองใช้ ส่วนบิสฟอสโฟเนตชนิดรับประทานสัปดาห์ละครั้งคาดว่าจะได้ผลเท่าเทียมกัน และมีข้อดีในแง่ความร่วมมือในการรับประทานยาได้อย่างต่อเนื่อง ส่วนบิสฟอสโฟเนตชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเลือกใช้ในกรณีที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงจากชนิดรับประทาน หรือมีปัญหาด้านการดูดซึมยา เทอริฟาราไทด์แนะนำให้ใช้เป็นกลุ่มรองมาหรือในกรณีที่โรคมีความรุนแรงมากและมีภาวะแทรกซ้อนแล้ว เนื่องจากต้องฉีดทุกวัน และมีราคาแพงกว่ามาก ดีโนซูแมบเป็นทางเลือกใหม่ที่รอข้อมูลความปลอดภัยระยะยาวและการรับรองใช้ในอนาคต นอกเหนือจากการใช้ยาแล้ว การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ป้องกันการหกล้ม การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เท่าที่จำเป็นและปริมาณน้อยที่สุดที่ควบคุมโรคได้ก็มีความสำคัญที่ต้องปฏิบัติร่วมกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Devogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006 Nov;32(4):733-57.
2. Saag KG, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994;96:115-23.
3. Cushing H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;1:137-92.
4. Bijlsma JW. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 1997 Sep;56(9):507-9.
5. Gudbjornsson B, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:32-6.
6. Kanis JA, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893-9.
7. R. R-G. Missed opportunities in physician management of glucocorticoid induced osteoporosis? *Arthritis Rheum.* 2002;46:3115-20.
8. Liu RH, AJ, Werth V. Cross-sectional study of bisphosphonate use in dermatology patients receiving long-term oral corticosteroid therapy. *Arch Dermatol.* 2006;142:37-41.
9. Van Staa TP, LHM, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000.
10. de Vries F, BM, Leufkens HG, et al. Fracture risk with intermittent highdose oral glucocorticoid therapy. *2007;56:208-14.*
11. Naganathan V, JG, Nash P, et al. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy. *Arch Intern Med.* 2000;160:2917-22.
12. Rehman O, LN. Effect of glucocorticoids on bone density. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41:212-6.

13. Compston JE. Emerging consensus on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Apr;9(1):78-84.
14. Van Staa TP LH, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Metab.* 2000;15(6):993-1000.
15. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):2168-74.
16. Curtis JR WA, Allison JJ, Becker A, Casebeer L, Freeman A. et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2485-94.
17. Supparat Ungprasert SW, Worawit Louthrenoo. Physician's Awareness of the Prevention of Corticosteroid Induced Osteoporosis. *J Med Assoc Thai* 2007;90(1):59-64.
18. Roux C OP. Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique. *Rev Med Interne.* 2003;24:384-8.
19. Mudano A, Allison J, Hill J, Rothermel T, Saag K. Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. *J Rheumatol.* 2001 Jun;28(6):1298-305.
20. L J Walsh CAW, M Pringle, A E Tattersfield. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study *BMJ* 1996;313:344-6.
21. van Staa TP LH, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM.* 2000;93(2):105-11.
22. Laan RFJM BW, van Erning LJT, et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int.* 1993;52:5-9.
23. LoCascio V BE, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner.* 1992;8:39-51.
24. LoCascio V BE, Imbimbo B, et al. Bone loss after glucocorticoid therapy. *Bone Miner.* 1984;8:38-51.
25. Reid IR EM, Wattie DJ, et al. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporos Int* 1992;2:103-5.
26. Verstraeten A DJ. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis : effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:852-7.
27. Lukert BP RL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112:352-64.
28. Reid IR GA. Corticosteroid osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993;7:573-87.
29. Garton MJ, Reid DM. Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimensions of the spine in men with rheumatoid arthritis. Effects of low-dose corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 1993 Feb;36(2):222-8.
30. McEvoy CE EK, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:704-9.
31. Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD, Baker HW, Seeman E. Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):801-6.
32. Saito JK DJ, Wasnich RD, Ross PD. Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 1995;57:115-9.
33. Als OS GA, Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1985;28:39-75.
34. Cetin A, Celiker R, Dincer F, Ariyurek M. Bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):551-3.
35. Ton FN GS, Lee H, Neer RM Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res* 2005;20:464-70.
36. Laan RFJM vRP, van de Putte LBA, van Erning LJTO, vant Hof MA, Lemmens JAM Lowdose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. . *Ann Intern Med.* 1993;119:963-8.
37. McKenzie R RJ, O' Fallon A, et al. . Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomised-placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2000;27:2222-5.
38. Kanis JA OA, Johnell O, et al. Excess mortality after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15:108-12.
39. O'Neill TW CW, Matthis C, et al. Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2004;15:760-5.
40. Ismail AA CC, Felsenberg D, et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporos Int.* 1999;9:206-13.
41. Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 23;160(19):2917-22.
42. van Staa TP LH, Abenhaim L, et al. Fractures and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol.* 2000;39:1383-9.
43. van Staa TP AL, Cooper C, et al. The use of a large pharmacoepidemiological database to study exposure to oral corticosteroids and risk of fractures: validation of study population and results. . *Pharmacoepi Drug Saf* 2000;9:359-66.

44. van Staa TP AL, Cooper C, et al. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br j Clin Pharmacol.* 2001;51:601-7.
45. van Staa TP CC, Abenham L, et al. Utilisation of oral corticosteroids in the United Kingdom *Q J Med* 2000;93:105-11.
46. van Staa TP LH, Cooper C, et al. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
47. Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn BH. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1985 Apr;28(4):361-8.
48. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum.* 1993 Nov;36(11):1510-6.
49. Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis--a population based study. *Ann Rheum Dis.* 1994 Jan;53(1):18-23.
50. Reid IR HS. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving longterm glucocorticoid therapy *Arch Intern Med.* 1990;150:2545-8.
51. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Dec;39(12):1383-9.
52. Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum.* 1981 Jul;24(7):892-8.
53. Marystone JF B-CE, Morton DJ. Inhaled and oral corticosteroids: their effects on bone mineral density in older adults. *Am J Public Health.* 1995;85:1693-5.
54. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodsman AB, Fraher LJ, Jennings B, et al. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Aug;96(2):157-66.
55. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2001 Sep 27;345(13):941-7.
56. Wong CA WL, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet.* 2000;355:1399-403.
57. Teelucksingh S, Padfield PL, Tibi L, Gough KJ, Holt PR. Inhaled corticosteroids, bone formation, and osteocalcin. *Lancet.* 1991 Jul 6;338(8758):60-1.
58. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1902-9.
59. Johnell O PR, Löfdahl CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide turbuhaler. *Eur Respir J.* 2002;19:1058-63.
60. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2001 Mar;16(3):581-8.
61. Emkey RD LR, Lyssy J, Weisberg JS, Dempster DW, Shen V. The systemic effect of intraarticular administration of corticosteroid on markers on bone formation and bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:277-82.
62. Clowers JA PN, Eastell R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:326-32.
63. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995 Oct;54(10):801-6.
64. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax.* 1991 Nov;46(11):803-6.
65. Evans SF, Davie MW. Vertebral fractures and bone mineral density in idiopathic, secondary and corticosteroid associated osteoporosis in men. *Ann Rheum Dis.* 2000 Apr;59(4):269-75.
66. Selby PL HJ, Adams KR, Klimiuk P, Knight SM, Pal B, et al. Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res.* 2000;952-6.
67. Qaiser Rehman NEL. Effect of Glucocorticoids on Bone Density. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41:212-6.
68. สุมภากร ชัยอำนาจ. Understanding Bone Remodeling. In: กิตติ โตเต็มโชคชัยการ, editor. *ฟื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม.* 1 ed. กรุงเทพมหานคร: สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย; 2553. p. 47-63.
69. Camacho PM. Pathogenesis. In: Pauline M. Camacho PDM, editor. *Osteoporosis.* 1 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 16-24.
70. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2004 Apr;34(4):593-8.
71. Weinstein RS JR, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102:274-82.
72. Lacey DL TE, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93:165-76.
73. Vidal NO BH, Jonsson KB, et al. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: Downregulation by glucocorticoids. *J Endocrinol.* 1998;159:191-5.
74. Sasaki N KE, Ando Y, et al. Changes in osteoprotegerin and markers of bone metabolism during glucocorticoid treatment in patients with chronic glomerulonephritis. *Bone.* 2002;30:853-8.

75. Weinstein RS CJ, Powers CC, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 2002;109:1041–8.
76. Richards CDea. Stimulation of osteoclast differentiation in vitro by mouse oncostatin M, leukaemia inhibitory factor, cardiotrophin-1 and interleukin 6: synergy with dexamethasone. *Cytokine.* 2000;12:613–21.
77. Takuma Aea. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclast progenitors for differentiation into osteoclasts. *J Biol Chem.* 2003;278:44667–74.
78. Williams LJea. C/EBP regulates hepatic transcription of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. A novel mechanism for cross-talk between the C/EBP and glucocorticoid signaling pathways. *J Biol Chem.* 2000;275:30232–9.
79. Eijken Mea. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase expression and glucocorticoid synthesis are directed by a molecular switch during osteoblast differentiation. *Mol Endocrinol.* 2005;19:621-31.
80. Justesen Jea. Mice deficient in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 lack bone marrow adipocytes, but maintain normal bone formation. *Endocrinology.* 2004;146:1916-25.
81. Jones JI CD. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16:3-34.
82. Lecka-Czernik B GI, Moerman EJ, et al. Inhibition of *Osf2/ Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by PPARgamma2. *J Cell Biochem.* 1999;74:357-71.
83. Chang DJ JC, Kim KK, et al. Reduction in transforming growth factor beta receptor I expression and transcription factor CBFa1 on bone cells by glucocorticoid. *J Biol Chem.* 1998;273:4892–6.
84. Shi XM CZ, Blair HC, et al. Glucocorticoids induce adipogenesis of stromal cells by transcriptionally activating PPARg2. *J Bone Miner Res.* 1998;12:S454.
85. Ohnaka Kea. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329:177–81.
86. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2005;3:98-102.
87. Smith EaF, B. Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3beta-dependent and -independent manner. *J Biol Chem.* 2005;280:2388–94.
88. Chen Dea. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors.* 2004;22:233–41.
89. Bellido T HL, Mocharla H, et al. Overexpression of Bcl-2 renders osteoblastic cells refractory to glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 1998;23:S324.
90. Liu Yea. Prevention of glucocorticoid-induced apoptosis in osteocytes and osteoblasts by calbindin-D28k. *J Bone Miner Res.* 2004;19:479-90.
91. Thornberry NAA, Y. Caspases: enemies within. *Science.* 1998;281:1312-6.
92. O'Brien CAea. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004;145:1835–41.
93. Gennari C. Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. *Br J Rheumatol.* 1993;32:11-4.
94. Luckert BPaR, L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112:352–64.
95. Cosman Fea. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1097–2005.
96. Giustina FMaA. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *trends in Endocrinology and Metabolism.* 2000;11:79-85.
97. Bergendahl MaV, J.D. Altered pulsatile gonadotropin signaling in nutritional deficiency in the male. *Trends Endocrinol Metab.* 1995;6:145-59.
98. Kanis JA JH, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19:893-9.
99. Luengo Mea. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A one-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:104-7.
100. van Staa TPea. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.
101. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006 May-Jun;17(4):144-9.
102. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002;359:1929–36.
103. FRAX-WHO fracture risk assessment tool, <http://www.shef.ac.th/FRAX> [database on the Internet]. [cited].
104. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:82-8.
105. Marshall D JO, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Lancet.* 1996;312:1254-9.
106. Kanis JA GC-C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000;11:192-202.
107. Guideline for prevention and treatment Glucocorticoid-induced osteoporosis Royal college of physician London; 2002.
108. King MB TM. A multifactorial approach to reducing injurious falls. *Clin Geriatr Med* 1996;12:745-59.
109. Connell B. Role of the environment in falls prevention. *Clin Geriatr Med* 1996;12:859-80.
110. Rubenstein LZ JK, Osterweil D. Falls and fall prevention in the nursing home. *Clin Geriatr Me* 1996;12:881-902.
111. Nguyen TV EJ, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996;144:255-63.

112. Boonyaratavej N SP, Takkinsatien A, Wanvarie S, Rajatanavin R, Apiyasawat P. Physical activity and risk factors for hip fractures in Thai women. *Osteoporos Int* 2001;12:244-8.
113. H F. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
114. weinstein RSea. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest*. 2002;104:1-8.
115. Worth H SD, Keck E. Therapy of steroid-induced bone loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D, and a diphosphonate. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:394-7.
116. Mulder H, Struys A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Br J Rheumatol*. 1994 Apr;33(4):348-50.
117. Struys A, Snelder AA, Mulder H. Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med*. 1995 Sep;99(3):235-42.
118. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337(6):382-7.
119. Skingle SJ, Moore DJ, Crisp AJ. Cyclical etidronate increases lumbar spine bone density in patients on long-term glucocorticosteroid therapy. *Int J Clin Pract*. 1997 Sep;51(6):364-7.
120. Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, Hop WC, van Leeuwen JP, Schalm SW, et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol*. 1997 Feb;26(2):325-30.
121. Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment. *Thorax*. 1998 May;53(5):351-6.
122. Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Ciblos Study Group. J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Apr;83(4):1128-33.
123. Jenkins EA, Walker-Bone KE, Wood A, McCrae FC, Cooper C, Cawley MI. The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(3):152-6.
124. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, Dequeker P, Van De Werf F, VanHaecke J. Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of bisphosphonates and vitamin D. *Transplantation*. 1996 May 27;61(10):1495-9.
125. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):292-9.
126. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2309-18.
127. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res*. 2000 Jun;15(6):1006-13.
128. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000 Oct;67(4):277-85.
129. Ringe JD, Dorst, A., Faber, H., Ibach, K. & Sorenson, F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int*. 2003;14:801807.
130. Adler RA. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Management Update. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8:10-4.
131. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22.
132. Borba VZ, Paz-Filho G, Kulak CA, Seibel MJ, Bilezikian JP. Bone turnover 18 months after a single intravenous dose of zoledronic acid. *Int J Clin Pract*. 2007 Jun;61(6):1058-62.
133. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc*. 2006 Aug;81(8):1013-22.
134. Reid DMea. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1253-63.
135. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22(10):1479-91.
136. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753-61.
137. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. Feb;68(2):243-53.
138. Felsenberg D HB, Amling M, Mundlos S, Seibel MJ, Fratzl P. Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie [in German]. *Dtsch Arztebl Int*. 2006;103:3078-81.

139. Mavrokokki T CA, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
140. Kennel KA DM. Adverse effect of bisphosphonate: implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:632-8.
141. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb;72(2):161-8.
142. Visekruna M WD, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2948-52.
143. Dennis M, Black MPK, Harry K, Genant, Lisa Palermo, M.A., Richard Eastell, Christina Bucci-Rechtweg, Jane Cauley, Ping Chung Leung, Steven Boonen, Arthur Santora, Anne de Papp, Douglas C. Bauer. Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. *N Engl J Med.* 2010;362:1761-71.
144. Bo Abrahamsen PE, Richard Eastell. Subtrochanteric and Diaphyseal Femur Fractures in Patients Treated With Alendronate: A Register-Based National Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2009;24(6):1095-102.
145. U.S. Food and Drug administration. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures [database on the Internet]. [cited].
146. Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: effects on bone remodeling and structure. *Bone.* 2007;40:1447-52.
147. Lane NE. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest.* 1998;102:1627-33.
148. Lane NE. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2000;15:944-51.
149. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2028-39.
150. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2009 Dec;20(12):2095-104.
151. Neer RM. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-41.
152. Oxlund H OG, Thomsen JS, Danielsen CC, Ejersted C, Andreassen TT. The anabolic effect of PTH on bone is attenuated by simultaneous glucocorticoid treatment. *Bone.* 2006;39:244-52.
153. Nishida S YA, Tanizawa T, Endo N, Mashiba T, Uchiyama Y, et al. Increased bone formation by intermittent parathyroid hormone administration is due to the stimulation of proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells in bone marrow. *Bone.* 1994;15:717-23.
154. Jilka RL WR, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis by parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1999;104:439-46.
155. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3346-55.
156. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65.
157. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):745-55.
158. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis.* May;69(5):872-5.
159. Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):818-20.
160. Soontrapa Sp SS, Pongchaiyakul C, Somboonporn C, Somboonporn W O. Vitamin D deficiency and the risk of osteoporosis in elderly women. *Srinagarind Med J.* 2002;17(3):154-63.
161. Soontrapa Sp SS, Chailurkit L. The prevalence and the Calcidiol Levels of Vitamin D Deficiency in the Elderly Thai Women in municipality of Khon Kaen Province, Thailand. *Srinagarind Med J.* 2002;17(4):219-26.
162. Heike A, Bischoff-Ferrari WCW, John B, Wong, Edward Giovannucci, Thomas Dietrich, Bess Dawson-Hughes. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation *JAMA.* 2005;293:2257-64.
163. Koutkia P CT, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med* 2001;345:66-7.
164. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 2004 Apr;15(4):301-10.
165. Richey F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2005 Mar;76(3):176-86.
166. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006 Aug 17;355(7):675-84.

167. Reginster JY, Kuntz D, Verdict W, Wouters M, Guillemin L, Menkes CJ, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1999;9(1):75-81.
168. Lakatos P NZ, Kiss L, Horvath C, Takacs I, Foldes J, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol*. 2000;59:48-52.
169. Ringe JD CA, Meng T, Schacht E, Umbach R. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int*. 1999;65:337-40.
170. Dequeker J BH, Van Cleemput J, Nevens F, Verleden G, Nijs J. Transplantation osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis in autoimmune diseases: experience with alfacalcidol. *Z Rheumatol*. 2000;59:53-7.
171. Dykman TR HK, Gluck OS, Murphy WA, Teitelbaum SL, Hahn TJ, Hahn BH. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1336-43.
172. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1747-52.
173. Sambrook P HN, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P, Bergin P, Ebeling P, Eisman J. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1818-24.
174. Stempfle HU, Werner C, Echlter S, Wehr U, Rambeck WA, Siebert U, et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation*. 1999 Aug 27;68(4):523-30.
175. Lambrinouadaki I CD, Lau CS, Wong RW, Yeung SS, Kung AW. Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking chronic steroid therapy: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2000;27:1759-65.
176. Dawson-Hughes B DG, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1990;323:878-83.
177. Reid IR AR, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-5.
178. Delmas P. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.
179. Kanis JA JO, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Gennari C, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ*. 1992;305:1124-8.
180. Shea B WG, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.
181. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2006 Jan;17(1):8-19.
182. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996 Dec 15;125(12):961-8.
183. Stellon AJ DA, Webb A, Williams R. Microcrystalline hydroxyapatite compound in prevention of bone loss in corticosteroid-treated patients with chronic active hepatitis. *Postgrad Med J*. 1985;61:791-6.
184. Välimäki MJ KK, Tähtelä R, Löytyniemi E, Laitinen K, Mäkelä P, Keto P, Nieminen M. A prospective study of bone loss and turnover after cardiac transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. *Osteoporos Int*. 1999;10:128-36.
185. Bijlsma JW RJ, Mosch C, Hoekstra A, Derksen RH, Baart de la Faille H, Duursma SA. Effect of oral calcium and vitamin D on glucocorticoid-induced osteopenia. *Clin Exp Rheumatol*. 1988;6:113-19.
186. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf S, Sebaldt RJ, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol*. 1996 Jun;23(6):995-1000.
187. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Oct;10(5):777-86.
188. Di Munno O, Beghe F, Favini P, Di Giuseppe P, Pontrandolfo A, Occhipinti G, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteopenia: effect of oral 25-hydroxyvitamin D and calcium. *Clin Rheumatol*. 1989 Jun;8(2):202-7.
189. Talalaj M, Gradowska L, Marciniowska-Suchowierska E, Durlak M, Gacjong Z, Lao M. Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 1996 Dec;28(6):3485-7.
190. NOF Clinical Guide for Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2008. 2008.
191. Levenson DI BR. A review of calcium preparations. *Nutr Rev* 1994;52:221-32.
192. Saunders D SJ, Chapman R. Effect of calcium carbonate and aluminum hydroxide on human intestinal function. *Dig Dis Sci* 1988;33:409-13.
193. Knox TA KZ, Dawson-Hughes B, Golner BB, Dallal GE, Arora S, et al. Calcium absorption in elderly subjects on high- and low-fiber diets: effect of gastric acidity. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1480-6.
194. Gourlay M, Franceschini, N. & Sheyn, Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Rheumatol Int*. 2007;26:144-53.

195. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001 Jul;44(7):1496-503.
 196. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002 Nov 12;167(10 Suppl):S1-34.
 197. Compston J. Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future. *Osteoporos Int.* 2005 Oct;16(10):1173-6.
 198. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab.* 2005;23(2):105-9.
 199. Geusens PP, Lems WF, Verhaar HJ, Leusink G, Goemaere S, Zmierczack H, et al. Review and evaluation of the Dutch guidelines for osteoporosis. *J Eval Clin Pract.* 2006 Oct;12(5):539-48.
 200. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas.* 2009 Feb 20;62(2):105-8.
 201. Thai Osteoporosis foundation. Synopsis of Guideline in Management of osteoporosis 2010.
 202. JA Kanis MS, EV McCloskey, S Davis, M Lloyd-Jones. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technology Assessment.* 2007;11(7).
 203. Diez-Perez A G-MJ. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporosis Int.* 2008;19:1511-16.
 204. Lewiecki EM WN. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporosis Int.* 2008;19:1363-8.
-



Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจำปี 2550 – 2552

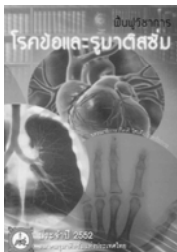
ราคาเล่มละ 300.00 บาท

ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2

:: หน้า 1,438 :: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ :: ปกแข็ง เย็บกึ่ง

1 ชุด มี 2 เล่ม (เล่ม 1 และ 2) ราคาชุดละ 900.00 บาท



พื้นฐานวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม ประจำปี 2552

ราคา 150.00 บาท

โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน

พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

เล่ม 1 เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริกสูง โรคลูปัส โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



เล่ม 2 เกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยในระบบข้อและกล้ามเนื้อ โรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย โรคข้ออักเสบสะเทิน โรคไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ กลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบและโรคกระดูกสันหลังอักเสบตื้อ โรคผิวหนังแข็ง โรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณะอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

- ธนาคารดี สั่งจ่าย สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ป.ณ. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311
- โอนเงิน บัญชีธนาคารอาคารสงเคราะห์ สำนักงานใหญ่ เลขที่บัญชี 001-13-013887-3 ชื่อบัญชี สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (ตั้งแต่ 1,000.00 บาทขึ้นไป)