

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

# การรักษาภาวะโรคกระดูกพรุนโดยให้ยากลุ่ม bisphosphonates แบบวงจรวินระยะ

ชาญชัย พอมานวิพุธ

กลุ่มงานศัลยกรรมออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลนครพิงค์ เชียงใหม่

## บทคัดย่อ

ภาวะโรคกระดูกพรุน เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบัน ยาในกลุ่ม bisphosphonates จัดเป็นยาที่ให้ผลดีในการป้องกันภาวะนี้ เพราะลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากภาวะโรคกระดูกพรุน งานวิจัยเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้าได้ออกแบบการให้ยา bisphosphonates ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุน 18 ราย ต่อเนื่อง 1 ปี หลังจากนั้นจึงให้ยาแบบวงจรวินระยะ คือ ให้ 3 เดือน เว้น 3 เดือน ต่ออีก 1 ปี แล้ววัดความหนาแน่นของมวลกระดูกซ้ำ พบว่า การให้ยา bisphosphonates แบบวงจรวินระยะ ยังคงสามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูกได้

## คำสำคัญ:

โรคกระดูกพรุน, bisphosphonates

## บทนำ

ในปี 2534 ข้อสรุปจากการประชุม Consensus Development Conference<sup>(1)</sup> ได้ให้นิยามของโรคกระดูกพรุนไว้ว่า “เป็นโรคของกระดูกที่มีมวลกระดูกต่ำ (low bone mass) และมีการเสื่อมของโครงสร้างทางจุลภาค (microarchitectural deterioration) ทำให้กระดูกเปราะบางและเพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหัก” ในปี 2543 National Institute of Health (NIH) ของสหรัฐอเมริกา<sup>(2)</sup> ได้ปรับเปลี่ยนนิยามของโรคกระดูกพรุนดังนี้ คือ “เป็นโรคกระดูกที่มีความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) ลดลง ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อ

กระดูกหัก” ความแข็งแรงของกระดูกประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ ความหนาแน่นของกระดูก (bone density) และคุณภาพของกระดูก (bone quality) ในปัจจุบันปัญหาภาวะโรคกระดูกพรุนจัดเป็นปัญหาหลักของระบบสุขภาพสาธารณสุข ทำให้วงการแพทย์หันมาสนใจในการป้องกันและรักษาภาวะโรคกระดูกพรุน และมีการพัฒนายาใหม่ ๆ เพื่อใช้รักษาและป้องกัน

มีรายงานการสำรวจในจังหวัดเชียงใหม่ ระหว่างปี 2540-2541<sup>(3)</sup> พบอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักทั้งชายและหญิง ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปี ขึ้นไป จำนวน 162 ครั้งต่อประชากรแสนรายต่อปี แต่จะเพิ่มขึ้นเป็น 851 ครั้ง

ในประชากรที่อายุเกิน 75 ปี ขึ้นไป ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ในประชากรที่มีอายุมากขึ้นมีโอกาสเกิดภาวะกระดูกสะโพกหักมากขึ้น และจากการสุ่มตรวจสตรีในชุมชน จากทั่วทุกภาคของประเทศไทยในปี 2544<sup>(4)</sup> พบว่า ร้อยละ 21 ของสตรีที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปี ขึ้นไป เป็นโรคกระดูกพรุนของกระดูกสันหลังส่วนเอว และร้อยละ 13 เป็นโรคกระดูกพรุนของกระดูกคอสะโพก

จากรายงานทั้งสองแสดงให้เห็นว่าภาวะโรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาในประเทศไทยเช่นกัน จึงควรมีการส่งเสริมให้มีการป้องกันตั้งแต่ในวัยเด็ก เพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ เพื่อให้มีมวลกระดูกเพิ่มสูงสุดภายใต้ข้อกำหนดทางพันธุกรรมของแต่ละบุคคล ซึ่งพบว่าในชนชาวพิวดำจะมีมวลกระดูกที่หนาแน่นกว่าชนชาวขาวหรือชนชาวเอเชีย<sup>(5)</sup> ข้อจำกัดในการรักษาภาวะโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน คือ ยาค่อนข้างมีราคาแพง โดยเฉพาะในประเทศไทยซึ่งประชากรส่วนใหญ่ยังคงมีรายได้ต่อคนต่อปีค่อนข้างต่ำ ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonates ซึ่งมีผลในการยับยั้งการสลายของมวลกระดูกในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะโรคกระดูกพรุนแล้ว โดยการให้ยาเป็นช่วงระยะที่เท่า ๆ กัน และติดตามผลการรักษาระดับมวลกระดูกด้วยยา

### วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้านี้ รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ตามเกณฑ์กำหนดขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ในปี 2537 โดยใช้ค่าความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยในระยะที่มวลกระดูกเพิ่มสูงสุดในวัยหนุ่มสาว (peak young adult mean) เกินกว่า -2.5 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (BMD < -2.5 standard deviation)<sup>(6)</sup> ณ ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งของกระดูกสะโพก หรือกระดูกสันหลังส่วนเอวข้อใดข้อหนึ่ง ด้วยเครื่อง dual energy x-ray absorptiometer (DXA) และได้รับการ

รักษาด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonates ตัวใดตัวหนึ่ง ระหว่าง alendronate แบบกินสัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ risedronate แบบกินวันละ 1 ครั้ง ร่วมกับแคลเซียมคาร์บอเนต วันละ 1,500 มิลลิกรัม โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องในระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี มาก่อนแล้ว (ตามแนวทางมาตรฐานการรักษาโรคกระดูกพรุนของโรงพยาบาลนครพิงค์ ผู้ป่วยทุกรายที่จะได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนต้องมีข้อบ่งชี้ และค่าความหนาแน่นมวลกระดูกเป็นข้อบ่งชี้หลัก) ได้รวบรวมข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2549 ถึงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ 2549 ได้ผู้ป่วยทั้งสิ้น 29 ราย

วิธีการศึกษา พิจารณาจริยธรรมแนวทางการศึกษาในผู้ป่วย แจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงคุณสมบัติของยาที่ผู้ป่วยได้กินอยู่ รวมถึงภาวะแทรกซ้อนและผลข้างเคียงของยาที่อาจจะเกิดขึ้นได้ และแจ้งถึงการขอให้เข้าร่วมงานวิจัยโดยสมัครใจ (verbal consent) โดยผู้ป่วยทั้งหมดยังคงได้รับยา bisphosphonates ตัวที่กินอยู่ ร่วมกับแคลเซียมคาร์บอเนต 1,500 มิลลิกรัม อย่างต่อเนื่องจนครบ 1 ปี แล้วส่งตรวจวัดมวลกระดูก หลังจากนั้นให้การรักษาแบบวงจรวัดระยะ โดยให้หยุดยากกลุ่ม bisphosphonates ในเดือนที่ 1, 2, 3 และ 7, 8, 9 ให้กินยากกลุ่ม bisphosphonates ในเดือนที่ 4, 5, 6 และ 10, 11, 12 และตรวจวัดมวลกระดูกซ้ำ โดยในระหว่างการรักษาผู้ป่วยยังคงได้รับแคลเซียมคาร์บอเนต วันละ 1,500 มิลลิกรัม ตลอด จำนวนผู้ป่วยที่ติดตามได้ตลอดการศึกษาเหลือ 18 ราย มี 2 ราย หยุดใช้ยาจากภาวะข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารของยา (nausea and abdominal upset) 9 ราย ขาดการติดต่อตามนัดหมาย

### ผลการศึกษา

จากจำนวนผู้ป่วยขณะเริ่มงานวิจัย 29 ราย ได้ติดตามผู้ป่วยได้ตลอดการวิจัย 18 ราย เป็นเพศหญิงทั้งหมด อายุเฉลี่ย 59.89 ปี ตารางที่ 1 แสดงค่าความหนาแน่นของกระดูกโดยดูจากค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 18 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายมีค่าความ

การรักษาภาวะโรคกระดูกพรุนโดยให้ยาในกลุ่ม bisphosphonates แบบวงจรเว้นระยะ

ตารางที่ 1 ค่า BMD (T-score) เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 18 ราย ก่อนและหลังการรักษา

ตำแหน่งที่วัด BMD	ค่า BMD (T-score) เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 18 ราย			ผลต่างระหว่าง หลังปีที่ 1 และปีที่ 2
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา 1 ปี	หลังการรักษา 2 ปี ด้วยวิธีวงจรเว้นระยะ	
L1	-2.01	-1.80	-1.66	+0.14
L2	-2.20	-1.89	-1.71	+0.18
L3	-1.84	-1.59	-1.45	+0.14
L4	-1.66	-1.42	-1.27	+0.15
L1-4	-1.92	-1.67	-1.52	+0.15
Neck	-2.89	-2.52	-2.37	+0.15
Troch	-1.77	-1.46	-1.36	+0.10
Inter	-1.88	-1.58	-1.33	+0.25
Total	-1.83	-1.46	-1.30	+0.16
Ward's	-3.23	-2.72	-2.35	+0.37

หนาแน่นกระดูก ณ ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งของกระดูกสันหลังส่วนเอวหรือข้อสะโพกน้อยกว่า -2.5 หลังการรักษาด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonates ร่วมกับแคลเซียมคาร์บอเนต 1,500 มิลลิกรัม เป็นเวลา 1 ปี พบว่า ค่าความหนาแน่นของกระดูกโดยดูจากค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 18 ราย ดีขึ้น (ตารางที่ 1) หลังจากนั้นให้การรักษาแบบวงจรเว้นระยะ (intermittent cyclical therapy) ต่อไปอีก 1 ปี และวัดมวลกระดูกซ้ำ เมื่อนำมาเปรียบเทียบพบว่า หลังการรักษาโดยใช้วิธีวงจรเว้นระยะ คือ ให้ยา 3 เดือน เว้น 3 เดือน เป็นวงจรไป ผลความหนาแน่นของกระดูกโดยค่าเฉลี่ยก็ยิ่งเพิ่มขึ้น

**วิจารณ์**

ในปัจจุบันปัญหาภาวะโรคกระดูกพรุน จัดเป็นปัญหาหลักของสุขภาพประชากร ทำให้ประชาชนจำนวนมากหันมาสนใจ ไม่เพียงแต่การรักษาโรคกระดูกพรุน แต่ยังสนใจมากกว่าในแง่ทำอย่างไรจึงป้องกันภาวะโรคกระดูกพรุนนี้ได้ โดยเฉพาะในเพศ

หญิงวัยหมดประจำเดือน จากงานวิจัยนี้พบว่า ผู้ป่วยทั้ง 18 ราย เป็นเพศหญิง มีอายุเฉลี่ย 59.89 ปี ยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบันมีหลายกลุ่ม ทั้งกลุ่มที่เป็นฮอร์โมนสำหรับในเพศหญิง และกลุ่มที่ไม่ใช่ฮอร์โมนซึ่งใช้ได้ทั้งในเพศหญิงและเพศชาย ในปัจจุบัน bisphosphonates ได้รับการยืนยันว่าเป็นยาระดับแรก ๆ ที่ใช้ในการรักษาภาวะโรคกระดูกพรุน (firmly established as first-line therapy)<sup>(7)</sup>

กลุ่มยา bisphosphonates ทั้ง alendronate<sup>(8)</sup> และ risedronate<sup>(9)</sup> เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่าลดความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกสะโพก (hip fracture) กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และส่วนที่นอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (non-vertebral fracture) แต่อาจเกิดอาการข้างเคียงรบกวนการทำงานของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal side effect) เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกกรามเน่าตาย (osteonecrosis of the jaws)<sup>(10)</sup> และการบริหารยาในกลุ่ม bisphosphonates ค่อนข้างยาก คือ ห้ามกินร่วมกับยาอื่นหรืออาหาร ต้องกินมือเข้าขณะท้องว่าง ก่อนอาหารอย่างน้อย 30 นาที

และอยู่ในท่ายืนหรือนั่ง ห้ามนอนราบภายใน 30 นาที แรกหลังกินยา และที่สำคัญยาในกลุ่มนี้ทุกตัวมีราคาแพง ทำให้มีงานวิจัยถึงความคุ้มค่าของยากกลุ่มนี้หลาย รายงาน<sup>(11-13)</sup>

จากงานวิจัยแสดงให้เห็นว่าการใช้ยากกลุ่ม bisphosphonates ในการรักษาภาวะกระดูกพรุน โดยวิธีการใช้เป็นวงจรร่วมระยะ ก็ยังสามารถรักษาระดับความหนาแน่นของกระดูกไว้ได้ ทั้งยังเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้ในระดับหนึ่ง Grey A และ Reid IR<sup>(7)</sup> รายงานในปี 2006 ว่า การให้ยา bisphosphonates แบบวงจรร่วมระยะ (intermittent administration of bisphosphonates) น่าจะเป็นเรื่องที่ดีและเป็นไปได้ในเวชปฏิบัติ Sato S และคณะ<sup>(14)</sup> ได้ตีพิมพ์การใช้ยา bisphosphonates แบบวงจรร่วมระยะในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคกระดูกพรุน จากการได้รับกลูโคคorticoid เป็นเวลานาน ในประชากรญี่ปุ่นที่เป็นโรคแพภูมิตัวเอง โดยติดตามถึง 7 ปี พบว่าการรักษาโดยให้ bisphosphonates แบบวงจรร่วมระยะมีความปลอดภัย และให้ผลที่ดีทั้งในการป้องกันและรักษา Goh SK และคณะ<sup>(15)</sup> ได้รายงานผู้ป่วยกระดูกหักบริเวณข้อสะโพกที่เกิดจากภาวะกระดูกพรุน 13 ราย พบว่า มีถึง 9 ราย ที่ได้รับยา alendronate มา 2.5-5 ปี (ค่าเฉลี่ย 4.2 ปี) นั้นอาจแสดงได้ว่าการใช้ยากกลุ่ม bisphosphonates เป็นระยะเวลาติดต่อกันนานเกินไป มีผลทำให้กระดูกแข็งขึ้นแต่ประาะ ทำให้มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจจะเกิดจากการไปกดกลไกการจัดและปรับสภาพกระดูกตามธรรมชาติ นานเกินไป (prolonged suppression of bone remodeling)

### ข้อยุติ

ในปัจจุบันภาวะโรคกระดูกพรุน เป็นภาวะที่มีความสำคัญและได้รับความสนใจอย่างกว้างขวาง กลุ่มยา bisphosphonates ยังคงมีบทบาทสำคัญในการรักษาและป้องกันภาวะโรคกระดูกพรุน แต่อุปสรรคที่สำคัญ คือ ราคาแพง ผลงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าเรา

สามารถใช้ยากกลุ่มนี้แบบวงจรร่วมระยะ ในการรักษาและป้องกันภาวะโรคกระดูกพรุนได้ ซึ่งยังได้ประโยชน์ทั้งความคุ้มค่าและความปลอดภัยจากภาวะแทรกซ้อนและภาวะเสี่ยงของยา งานวิจัยนี้หวังเป็นแนวทางให้ผู้ที่สนใจในการศึกษาต่อ เพื่อให้มีกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น และติดตามผลระยะยาวขึ้น เพื่อผลสรุปที่เป็นสากลต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์ศิริพจน์ ศรีบัณฑิตกุล หัวหน้ากลุ่มงานศัลยกรรมออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลนครพิงค์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ และขอขอบพระคุณ นายแพทย์ชัชวาลย์ ศิริรินทร์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลนครพิงค์ ที่อนุญาตให้นำข้อมูลของผู้ป่วยออกเผยแพร่

### เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Consensus Development Conference : prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991; 90:107-10.
2. National Institute of Health. Osteoporosis prevention: diagnosis and therapy. NIH consensus statements 2000; 17:1-36.
3. Lau EM, Lee JK, Suriyawongpaisal P, Saw SM, Das De S, Khir A, et al. The incidence of hip fracture in four Asian countries : the Asian Osteoporosis Study (AOS). Osteoporosis Int 2001; 12:239-43.
4. Limpaphayom K, Taechakraichana N, Jaisamran U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpa S, Posphyachinda M, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in thai women. Menopause 2001; 8:65-9.
5. Avioli LV, Kleerekoper M. Osteoporosis : the clinical problem. In : Genant HK, Guglielmi G, Jergas M, Adami S, editors. Bone densitometry and osteoporosis. Berlin : Springer; 1998.
6. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9:1137-41.
7. Grey A, Reid IR. Differences between the bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. Ther Clin Risk Manag 2006; 2(1):77-86.
8. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Muslinear T, Hochberg MC, et al. Fracture risk re-

- duction with alendronate in woman with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4118-24.
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK, Mc Keever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in woman with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:1344-52.
  10. Rattin C, Vanoli A, Latombe I. Extensive osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates therapy. *Ann Otolarygol Chir Cervicofac* 2008; 125(1):24-29.
  11. Pleurence RL, Igliesias CP, Johnson JM. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structures review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(11):913-33.
  12. Ding H, Koinuma N, Stevenson M, Ito M, Menma Y. The cost-effectiveness of risedronate treatment in Japanese woman with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2008; 26(1):34-41.
  13. Kanis JA, Adam J, Bergstrom F, Cooper C, Jonsson B, Preedy D, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008; 42(1):4-15.
  14. Sato S, Takad T, Katsuki Y, Kimura N, Kameko Y, Suwa A, et al. Longterm effect of corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 7-year follow up. *J Rheumatol* 2008; 35(1):142-6.
  15. Goh SK, Yang KY, Koh JSB, Wong MK, Chua SY, Chua DTC, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. *JBJS* 2007; 89(3):349-53.

**Abstract Intermittent Cyclical Bisphosphonates Therapy on Osteoporosis**  
**Charnchai Pojchamarnwiputh**

Orthopaedic department Nakornping Hospital, Chiang Mai  
*Journal of Health Science* 2008; 17:465-9.

Osteoporosis is a major public health problem. Oral bisphosphonates are effective for reduction the risk of osteoporotic fracture and are an important treatment option for patients at risk for this condition. This prospective descriptive study included 18 osteoporotic patients. All patients received bisphosphonates continuously for 1 year. Then they received bisphosphonates intermittent cyclical therapy for 1 year. This result indicated that intermittent cyclical bisphosphonates could increase bone mass.

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonates