

บทความพิเศษ

Strategy for the Prevention of Osteoporotic Fractures

สมชาย พัฒนอังกูล

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนมีกระดูกเปราะบาง และ หักง่ายเมื่อหกล้ม หรือ ได้รับแรงกระแทกที่ไม่รุนแรง กระดูกหักทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆ ได้แก่ อาการปวด หูพพลภาพ พิการคุณภาพชีวิตลดลง และ อายุขัยสั้นลง การดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบันยังเป็นการรักษาแบบตั้งรับและเน้นการรักษาที่ปลายเหตุหลังจากที่ผู้ป่วยมีกระดูกหักแล้ว แม้ว่าจะมียาใหม่ๆ มากมายซึ่งมีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก และ ลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหัก แต่ก็มีข้อจำกัดคือมีราคาแพง ทำให้ไม่สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในประเทศไทยได้อย่างทั่วถึง การป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจึงมีความสำคัญอย่างมากในการลดการเกิดโรคแทรกซ้อน และ ลดความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่เป็นผลจากการรักษาโรคกระดูกพรุน บทความนี้จะกล่าวถึงพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดกระดูกหัก ผลกระทบของกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ความสำคัญของการป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน การประเมินผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก และ ยุทธศาสตร์ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดกระดูกหัก การเกิดกระดูกหักเกิดจากองค์ประกอบ 4 ประการได้แก่

1. ผู้ป่วยมีมวลกระดูกต่ำ และเปราะบาง ผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกต่ำ และเปราะบาง มีโอกาสเกิดกระดูกหักได้ง่ายกว่าผู้ที่มีมวลกระดูกปกติ ค่าความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) ที่ลดลงทุก 1 standard deviation (SD) จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักมากขึ้น 1.5-2 เท่า^{1,2} ผู้ที่มีมวลกระดูกต่ำมากยิ่งมีโอกาสเกิดกระดูกหักได้มากขึ้น

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 19 กรกฎาคม 2548 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 24 สิงหาคม 2548
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ท.สมชาย พัฒนอังกูล กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

2. มีแรงกระแทก หรือหกล้ม (force and fall) ผู้ที่มีมวลกระดูกปกติจะมีกระดูกหักก็ต่อเมื่อได้รับแรงกระแทกที่รุนแรง เช่นถูกรถชน หรือตกจากที่สูง เป็นต้น แต่ผู้ป่วยที่กระดูกบางหรือกระดูกพรุนเมื่อได้รับแรงกระแทกเพียงเบาๆ หรือหกล้มก็อาจมีกระดูกหักได้ ตัวอย่างเช่น การก้มโค้งมากๆ หรือการยกของหนักทำให้กระดูกสันหลังรับแรงกระแทกเพิ่มขึ้นอาจให้มี vertebral fracture ได้ การหกล้มโดยใช้แขนยันพื้นทำให้เกิด Colle's fracture และ การหกล้มก้นกระแทกทำให้เกิด hip fracture ได้ ผู้ป่วยที่ตัวสูงใหญ่เมื่อหกล้มก้นกระแทกจะมีโอกาสเกิดกระดูกหักได้มากกว่าผู้ป่วยที่ตัวเตี้ยเนื่องจากได้รับแรงกระแทกที่แรงกว่า ในทำนองเดียวกันผู้ป่วยที่ผอมบางเมื่อหกล้มจะมีโอกาสเกิดกระดูกหักได้มากกว่าผู้ป่วยที่อ้วนเมื่อจะไม่ใช้แขนที่สะโพกช่วยแบ่งเบาแรงกระแทก

3. ปัจจัยภายในผู้ป่วยที่ทำให้หกล้มได้ง่าย (intrinsic factors) หมายถึงโรค หรือสภาพในตัวผู้ป่วยที่ส่งเสริมให้กระดูกหักได้ง่ายขึ้น ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

4. ปัจจัยภายนอก และสิ่งแวดล้อมที่ทำให้หกล้มได้ง่าย (extrinsic factors and environmental factors) ปัจจัยภายนอก หมายถึงการเสก หรือรับประทานยาที่ทำให้มวลกระดูกลดลง และการทรงตัวที่ไม่ดี หรือรับประทานยาที่ทำให้หกล้มได้ง่าย ปัจจัยสิ่งแวดล้อม หมายถึงสิ่งแวดล้อมที่เอื้อให้เกิดการหกล้มได้ง่ายดังแสดงไว้ในตารางที่ 1³

ผลกระทบของกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน กระดูกหักทำให้เกิดอาการปวด และ บวมบริเวณที่หักทำให้ไม่สามารถใช้งานได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องได้รับการใส่เฝือก ตามกระดูก หรือผ่าตัด ต้องให้ยาแก้ปวด ยาลดการอักเสบ ให้การรักษาทางกายภาพบำบัด และบางรายจำเป็นต้องรับไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลทำให้สิ้นเปลืองค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยอย่างมาก ในบางกรณีอาจมีปัญหาระงอกไม่ติด ทำให้หูพพลภาพ และพิการ นอกจากนี้ยัง

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้หกล้มได้ง่าย

Intrinsic factors	<p>General deterioration associated with ageing:</p> <p>Poor postural control, defective proprioception, reduced walking speed</p> <p>Weakness of legs, slow reaction time, various comorbidities</p> <p>Problems with balance, gait, or mobility:</p> <p>Joint disease, cerebrovascular disease, peripheral neuropathy</p> <p>Parkinson's disease, alcohol and various drugs</p> <p>Visual impairment:</p> <p>cataracts, glaucoma, retinal degeneration</p> <p>Impaired cognition or depression: Alzheimer's disease, cerebrovascular disease</p> <p>Blackouts:</p> <p>Hypoglycaemia, postural hypotension, cardiac arrhythmia</p> <p>Transient ischemic attack, acute onset cerebrovascular attack, epilepsy</p>
Extrinsic factors	<p>Personal hazards:</p> <p>Inappropriate footwear or clothing</p> <p>Multiple drug therapy:</p> <p>Sedatives, psychotropic drugs, hypotensive drugs</p>
Environmental factors	<p>Hazards indoors or at home:</p> <p>Bad lighting, Steep stairs, lack of grab rails, slippery floors, loose rugs, Pets, grandchildren's toys, cords for telephone and electrical appliances</p> <p>Hazards outdoors:</p> <p>Uneven pavements, streets, paths, lack of safety equipment, Snowy and icy conditions, traffic and public transportation</p>

อาจเกิดโรคแทรกซ้อนเรื้อรังตามมาได้แก่ การอักเสบของ tendon และ ligament มี nerve injury ในบริเวณใกล้เคียง ตำแหน่งที่กระดูกหัก ซึ่งทำให้มีอาการชา กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรืออาการปวดเรื้อรังได้ ตำแหน่งของกระดูกหักพบได้ทุกที่ แต่ตำแหน่งที่พบบ่อย และ มีความสำคัญทางคลินิกมี 2 แห่ง ได้แก่ hip fracture

และ vertebral fracture พบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่มี hip fracture และ vertebral fracture เกิดจากโรคกระดูกพรุน⁴

Hip fracture เป็นตำแหน่งของกระดูกหักที่มีความสำคัญทางคลินิกมากที่สุด เนื่องจากมีความจำเป็นต้องรับไว้รักษาเป็นผู้ป่วย

ในโรงพยาบาล และสิ้นเปลืองค่ารักษา และเป็นภาระของผู้ใกล้ชิดในการดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องระยะยาว⁵⁹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อยึดข้อ หรือเปลี่ยนข้อสะโพกมิฉะนั้นจะเดินไม่ได้ตามปกติ ร้อยละ 20 ของผู้ที่มี hip fracture จะเสียชีวิตจากโรคแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดตามหลัง hip fracture ภายใน 1 ปีแรกหลังจากที่กระดูกหัก^{5,10,11} สาเหตุของการเสียชีวิตมักเกิดจากโรคประจำตัวอื่นๆ ของผู้ป่วย¹¹⁻¹³ ร้อยละ 50 ของผู้ที่รอดชีวิตไม่สามารถกลับไปดำรงชีวิตได้เหมือนปกติ มีทุพพลภาพ และต้องพึ่งพาผู้อื่น¹¹⁻¹⁸ ร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยที่มี hip fracture จำเป็นต้องได้รับการดูแลระยะยาวในสถานพักฟื้นผู้สูงอายุ¹⁹ ประมาณร้อยละ 75 ของ hip fracture เกิดขึ้นในผู้หญิง และ ร้อยละ 25 เกิดขึ้นในผู้ชายอายุ 50 ปีขึ้นไป^{20,21} Hip fracture เป็นปัญหาที่พบบ่อย ได้มีการประมาณการณ์ไว้ว่าภายใน ค.ศ. 2050 จะมีผู้ป่วยที่มีปัญหา hip fracture ทั่วโลก มากถึง 4.5-6.3 ล้านคน^{21,22} ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเหล่านี้เป็นชาวเอเชีย

Vertebral fracture เป็นปัญหากระดูกหักที่พบบ่อยที่สุดในหญิงวัยหมดระดู ผู้ป่วยที่มี compression vertebral fracture มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นร้อยละ 15²³ โดยเฉพาะเนื่องมาจากโรคติดเชื้อในปอด²⁴ compression fracture ทำให้หลังค่อม และเตี้ยลง และมีคุณภาพชีวิตลดลงเนื่องจากมีอาการปวดหลังเรื้อรัง²⁰ ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่ายเนื่องจากปริมาตรในช่องทรวงอกลดน้อยลง และมี abdominal protrusion เนื่องจาก thoracic cage เลื่อนตัวลงซึ่งเป็นผลจาก collapsed vertebral spine ผู้ป่วยหลายรายรู้สึกว้าวุ่นขึ้น ทั้งๆ ที่น้ำหนักตัวไม่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้มีอาการแน่นท้อง อิ่มง่าย บางรายมีอาการท้องผูก ผู้ป่วยที่มีหลังค่อมมากจะมีการทรงตัวไม่ดีและหกล้มง่าย²⁵ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีอาการเครียด ซึมเศร้า และแยกตัวจากสังคมเนื่องจากมีรูปลักษณ์ที่เปลี่ยนไป และต้องพึ่งพาผู้อื่นมากขึ้น²⁶

ความสำคัญ ของการป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

เหตุผลที่ต้องมีการป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนได้แก่

1. มวลกระดูกของผู้ป่วยยังคงลดลงต่อไปตามอายุที่เพิ่มขึ้น ทำให้กระดูกเปราะบางมากขึ้น และมีความเสี่ยงที่จะมีกระดูกหักได้ ผู้ป่วยที่มีกระดูกหักแล้วมีความเสี่ยงที่จะมีกระดูกหักใหม่เกิดขึ้นได้อีก^{27,28} ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่เคยมี vertebral fracture

แล้วจะมีโอกาสเกิด vertebral fracture ครั้งใหม่ภายใน 1 ปี และยังมีโอกาสเกิด hip fracture เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่เคยมี vertebral fracture 2 ครั้ง จะมีโอกาสเกิด vertebral fracture ซ้ำอีกเพิ่มขึ้นเป็น 12 เท่าของผู้ที่ไม่เคยมี vertebral fracture²⁸

2. ผู้ป่วยที่มีกระดูกหักแล้ว หากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง จะไม่สามารถทำงานได้เป็นปกติ ต้องพึ่งพาผู้อื่น ผู้ป่วยบางรายอาจพิการ หรือทุพพลภาพเป็นภาระของครอบครัว และ สังคม

3. แม้ว่าในปัจจุบันจะมียาที่ได้ผลดีมากในการยับยั้ง bone resorption และเพิ่ม bone formation ซึ่งนอกจากจะลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักใหม่แล้ว ยังเพิ่มมวลกระดูกอีกด้วย แต่ก็ไม่เพิ่มมวลกระดูกได้ไม่มากนัก กระดูกยังคงมีความเปราะบางและหักง่าย

4. ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่มีอยู่มีข้อจำกัดคือราคาแพง ทำให้ไม่สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในประเทศไทยได้อย่างทั่วถึง^{1,30}

การป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน แบ่งเป็น primary prevention และ secondary prevention

Primary prevention หมายถึงการป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ยังไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ประกอบด้วย

1. การรณรงค์ส่งเสริมให้ประชากรมีความเข้าใจ เห็นความสำคัญของโรคกระดูกพรุน และ ปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำรงชีวิตเพื่อลดหรือหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ทำให้มวลกระดูกลดลง ได้แก่ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมต่ำ และเค็มจัด และการรับประทานยาบางอย่างที่ทำให้มวลกระดูกลดลง เช่น glucocorticosteroids, thyroid hormone และยากันชัก เป็นต้น¹

ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ควรได้ธาตุแคลเซียม 800-1200 mg/วัน โดยบริโภคอาหารที่มีแคลเซียมสูง เช่น นม และ ผลิตภัณฑ์จากนม กุ้งฝอย ปลาตัวเล็กตัวน้อยที่รับประทานพร้อมกระดูก และ ผักใบเขียวชนิดต่างๆ เป็นต้น เลือกรับประทานอาหารที่อ่อนเค็ม แม้ว่าการบริโภคแคลเซียมไม่ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก³¹ แต่ก็ช่วยชะลอการลดลงของมวลกระดูก ดังนั้นการบริโภคแคลเซียมให้เพียงพอจึงเป็นหัวใจสำคัญของการรักษาโรคกระดูกพรุน เนื่องจากการให้การรักษาด้วยยาจะไม่ได้ผลถ้าผู้ป่วยบริโภคแคลเซียมไม่เพียงพอ^{32,35}

2. ส่งเสริมให้ผู้ป่วยได้ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ถูกวิธี

และเหมาะสมกับสภาพของผู้ป่วย การออกกำลังกายจะช่วยเพิ่ม BMD เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อส่วนที่ออกกำลังกาย ทำให้การเดินมั่นคงขึ้น และลดการหกล้มลง^{36,37} นอกจากนี้ยังช่วยให้สุขภาพโดยรวมดีขึ้น ชนิดของการออกกำลังกายควรเป็น weight bearing exercise^{38,39} แต่ไม่จำเป็นต้องหักโหม ตัวอย่างเช่น การเดินไปมา เดินขึ้นลงบันได แทนการใช้ลิฟท์ การจอดรถให้ห่างจากตึกที่ทำงานเพื่อจะได้เดินมากขึ้น และการวิ่ง jogging ซึ่งจะช่วยเพิ่ม BMD และเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อบริเวณสะโพก⁴⁰ เป็นต้น ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนควรหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายที่มีการก้มโค้ง เช่น sit up หรือมีการกดตัวของแผ่นหลัง เนื่องจากจะทำให้กระดูกสันหลังรับน้ำหนักมากขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด vertebral fracture ได้ การบริหารกล้ามเนื้อส่วนหลังช่วยเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหลัง ลดการเกิด vertebral fracture และลดอาการหลังค่อม⁴¹⁻⁴⁴ ผู้สูงอายุที่ไม่ได้ออกกำลังกายเป็นประจำควรเริ่มการออกกำลังกายครั้งละน้อยๆ เช่น 5 นาทีวันละหลายครั้ง แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นเป็น 10-15 นาทีในแต่ละครั้งและเพิ่มเป็น 30 นาทีต่อครั้งสัปดาห์ละอย่างน้อย 5 วัน ถ้าสามารถปฏิบัติได้⁴⁰

3. ให้การวินิจฉัย และให้การรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุนให้เร็วขึ้นก่อนที่จะมีกระดูกหักในกรณีที่มีความจำเป็นหรือกรณีให้รัฐบาลเห็นความสำคัญของการวินิจฉัย และการรักษาโรคกระดูกพรุน รวมทั้งผลกระทบของโรคกระดูกพรุนต่อเศรษฐกิจของประเทศ และคุณภาพชีวิตของประชาชน ผู้ที่มีรายได้น้อยสามารถ

เข้าถึงการรับบริการตรวจวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน และได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุนที่เหมาะสม ควรสนับสนุนงบประมาณจัดหาให้มีเครื่องตรวจความหนาแน่นของกระดูกให้แพร่หลายมากขึ้น โดยเฉพาะในโรงพยาบาลศูนย์ หรือโรงพยาบาลจังหวัดขนาดใหญ่

4. ประเมิน และให้การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงในการหกล้ม โดยการซักประวัติเรื่องโรคประจำตัวของผู้ป่วย ยาต่างๆ ที่รับประทานอยู่เป็นประจำแสดงในตารางที่ 245,46 และ ตรวจร่างกายตามระบบต่างๆ โดยเน้นเรื่องการตรวจการทรงตัว และท่าเดินของผู้ป่วย การตรวจระบบหลอดเลือด และ หัวใจ ระบบประสาท และกล้ามเนื้อ การการมองเห็นดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 และ 4^{47,48} การประเมินว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการหกล้มหรือไม่อาจทดสอบได้ต่างๆ โดยให้ผู้ป่วยนั่งบนเก้าอี้ชนิดไม่มีที่วางแขนโดยให้ห่างจากผนังห้อง 3 เมตร ให้ผู้ป่วยลุกขึ้นยืนเอง และเดินเข้าหาผนังโดยอาจใช้เครื่องช่วยพยุงตัวเวลาเดินได้เช่น ไม้เท้า หรือ walker เมื่อถึงผนังแล้วให้หันหลังกลับและเดินมานั่งที่เก้าอี้ตัวเดิม (get-up and go test)^{48,49} การทดสอบวิธีนี้จะช่วยให้แพทย์ประเมินได้ว่าผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องการทรงตัว และการจัดสมดุลของร่างกายหรือไม่

5. แพทย์ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ทำให้หกล้มได้ง่ายดังแสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยานอนหลับควรหลีกเลี่ยง long acting benzodiazepine แต่อาจใช้ยา benzodiazepine ที่ออกฤทธิ์สั้นได้⁵⁰ แต่ไม่ควรรับประทานติดต่อกันระยะยาว

6. แนะนำผู้ป่วย และญาติ รวมทั้งผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับ

ตารางที่ 2 ยาชนิดต่างๆ ที่มีผลทำให้หกล้มได้ง่ายขึ้น

Medication Category	Typical Medications
Reduce alertness or related central processing	Analgesics (especially narcotics) Psychotropics (especially tricyclics, long-acting benzodiazepines, phenothiazines)
Impair cerebral perfusion	Antihypertensives (especially vasodilators) and antiarrhythmics, Diuretics (especially when dehydration occurs)
Direct vestibular toxicity	Aminoglycosides, high-dose loop diuretics
Extrapryamidal syndromes	Phenothiazines

ตารางที่ 3 การตรวจร่างกายเพื่อประเมินความเสี่ยงในการหกล้มในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

• Balance assessment	• Muscle strength
• Gait	• Neurologic function:
• Cardiac function:	- Cortical function
- Cardiac rhythm	- Extrapyramidal and cerebellar functions
- Heart rate	- Lower extremity peripheral nerves
- Orthostatic pulse	- Proprioception, reflexes
- Blood pressure	• Vision

วิธีการปฏิบัติเพื่อป้องกัน หรือ ลดการหกล้มในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดยการปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากสิ่งแวดล้อมในบ้าน หรือที่พักอาศัยดังแสดงในตารางที่ 5

7. การให้ยารักษาโรคกระดูกพรุน เพื่อเพิ่มมวลกระดูก หรือ อย่างน้อยก็ชะลอการสูญเสียมวลกระดูก ในปัจจุบันมียาชนิดต่างมากมายที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มมวลกระดูก และลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักอย่างได้ผล ซึ่งแบ่งเป็น

1. ยาที่ลดการสลายมวลกระดูก (antiresorptive drugs) ได้แก่ alendronate, risedronate, Ibandronate, raloxifene, calcitonin และ hormone replacement therapy (HRT)

2. ยาที่ลดการสลายมวลกระดูก (bone forming drugs) ได้แก่ parathyroid hormone

3. ยาที่ลดการสลายมวลกระดูก และลดการสลายมวลกระดูก ได้แก่ strontium ranelate

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา และประสิทธิภาพในการลดการเกิดกระดูกหัก และการเลือกยาให้เหมาะกับผู้ป่วยได้สรุปไว้ในตารางที่ 6 และ 7^{2,30,51,52} ตามลำดับ

จากตารางที่ 7 จะพบว่ายาที่ได้ผลดีในการลด vertebral fracture และ hip fracture และได้ผลทั้งในเพศหญิง และ เพศชายมีเพียง 2 ตัว ได้แก่ alendronate และ risedronate ยา parathyroid hormone (PTH) ได้ผลดีมากในการลด vertebral fracture แต่ยังไม่มีความชัดเจนเรื่องลด hip fracture การใช้ PTH ไม่ควรใช้นานกว่า 24 เดือนเนื่องจากไม่มีข้อมูลการใช้ยาวนานกว่านี้ และมีข้อกังวลเรื่องการใช้ยาขนาดสูงทำให้เกิด osteosarcoma ในหนู นอกจากนี้ยายังมีราคาแพงมากจึงควรเลือกใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มี severe osteoporosis ซึ่งเคยมีกระดูกหักแล้ว หรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยากลุ่มอื่น ยา ibandronate raloxifene

และ calcitonin ได้ผลในการลด vertebral fracture แต่ไม่ลด non-vertebral fracture และ hip fracture ยา calcitonin เพิ่ม bone mineral density ได้น้อยกว่ายาอื่นๆที่กล่าวมาข้างต้น จึงไม่นิยมใช้ในการป้องกัน หรือใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคกระดูกพรุน

ผลของวิตามินดีในการป้องกัน หรือลดการเกิดกระดูกหักแตกต่างกันไปในหลายๆ การศึกษาพอสรุปได้ว่าการให้ วิตามินดี ร่วมกับแคลเซียมในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะขาดวิตามินดีในประเทศฝรั่งเศส และสหรัฐอเมริกาได้ผลในการลด fracture^{74,75} แต่ผลการศึกษาในประเทศสหราชอาณาจักรไม่พบว่าวิตามินดีช่วยลดการเกิดกระดูกหักในสตรีสูงอายุที่เป็นโรคกระดูกพรุน^{76,77} อย่างไรก็ตามปัญหาการขาดวิตามินดีเป็นปัญหาที่พบบ่อยโดยเฉพาะผู้สูงอายุที่เจ็บปวดเรื้อรัง และไม่ได้ ออกนอกบ้าน ในกรณีนี้ควรให้วิตามินดีเสริมในขนาด 400-800 international unit (IU)

แม้ว่าผลการศึกษา The Women Health Initiative (WHI)⁷⁸ จะยืนยันว่า hormone replacement therapy (HRT) จะลดทั้ง vertebral fracture และ hip fracture แต่ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ HRT สำหรับการป้องกัน และรักษาโรคกระดูกพรุน เนื่องจากให้ผลเสียมากกว่าผลดี⁸² อย่างไรก็ตาม WHI เป็นการศึกษาในสตรีสูงอายุจึงไม่อาจนำมาใช้เป็นข้อสรุปกับสตรีที่มี premature menopause หรือมี hypogonadism ในขณะที่อายุยังน้อย การให้ HRT ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีข้อบ่งชี้อยู่ และได้ประโยชน์มากกว่าโทษ

หลักในการเลือกยารักษาโรคกระดูกพรุนควรเลือกให้เหมาะสมกับลักษณะของผู้ป่วยดังสรุปไว้ในตารางที่ 8

Secondary prevention หมายถึงการป้องกันไม่ให้ผู้ป่วย

ตารางที่ 4 ลักษณะของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการหกล้ม และเกิดกระดูกหัก

Demographics	<ul style="list-style-type: none"> • Age over 75 years • Female
Family history	<ul style="list-style-type: none"> • Fractures owing to osteoporosis (maternal hip fracture)
Medical history	<ul style="list-style-type: none"> • Previous fracture after low energy trauma • Stroke, hyperthyroidism, premature menopause • Use of certain medications: long-acting benzodiazepine, tricyclic antidepressants, antipsychotics, anticonvulsants, long-term glucocorticoid therapy • Disorders associated with osteoporosis: Previous low bodyweight; rheumatoid arthritis; malabsorption syndromes, including chronic liver disease and inflammatory bowel disease; primary hyperparathyroidism; long term immobilization
Behavioral risk factors	<ul style="list-style-type: none"> • Low calcium intake (< 700 mg/d) • Physical inactivity • Vitamin D deficiency (low exposure to sunlight) • Smoking (current) • Excessive alcohol consumption
Physical examination	<ul style="list-style-type: none"> • Small build and low body weight (body mass index < 19) • Loss of height, thoracic kyphosis • Neurologic abnormalities: cogwheel rigidity, absent deep tendon reflexes, slow rise from sitting, inability to tandem walk, confusion, disorientation, poor memory, poor mobility, poor strength • Poor vision and small build
Radiologic findings	<ul style="list-style-type: none"> • Osteopenia, vertebral compression fracture • Low bone mineral density

โรคกระดูกพรุนที่เคยมีกระดูกหักมาแล้วเกิดกระดูกหักขึ้นอีก ประกอบด้วยการปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำรงชีวิตเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน การออกกำลังกาย การให้ยาเพื่อรักษาโรคกระดูกพรุน และการปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่ทำให้

ล้มได้ง่ายเช่นเดียวกับ primary prevention แต่มีข้อเพิ่มเติมจาก primary prevention ในประเด็นต่างๆ ดังนี้

1. การลดแรงกระแทกจากการหกล้ม โดยการสวมใส่ hip protector ที่บริเวณสะโพกเพื่อลดแรงกระแทกเมื่อผู้ป่วยหกล้ม

ตารางที่ 5 การปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงเพื่อป้องกันการหกล้มในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

ปัจจัยเสี่ยง	วิธีการปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงเพื่อป้องกันการหกล้ม
ปัจจัยสิ่งแวดล้อม (Environmental hazard)	<ul style="list-style-type: none"> • ปรับสิ่งแวดลอมเพื่อลดอันตรายจากการหกล้ม • ไม่ทิ้งของเกะกะ เกือบของเข้าที่ให้เรียบร้อย • เก็บกวาดเศษอาหาร ถูพลาสติก เศษลวดบนพื้นให้สะอาด • ทำความสะอาดพื้นทันทีเมื่อมีน้ำมันหกลงบนพื้นเพื่อป้องกันไม่ให้ลื่นล้ม • การปูพรมบนพื้นควรยึดพรมให้เรียบและติดพื้น เพื่อป้องกันการสะดุดล้ม • ออกแบบพื้นบ้านและพื้นห้องน้ำไม่ให้ลื่น • ติดตั้งราวช่วยการทรงตัวบริเวณใกล้ชักโครก หรืออ่างอาบน้ำ • ติดตั้งหลอดไฟฟ้าบริเวณหัวเตียงและบริเวณทางเดินจากเตียงนอนไปห้องน้ำ เพื่อลดการเกิดอุบัติเหตุเวลาเดินเข้าห้องน้ำกลางดึกติดตั้งหลอดไฟฟ้าบริเวณทางขึ้นลงบันไดและทางเดินในบ้านซึ่งเปิดปิดได้สะดวก • สวมใส่รองเท้าส้นต่ำและมีการทรงตัวที่ดีเพื่อป้องกันการสะดุดล้ม
Postural hypotension	<ul style="list-style-type: none"> • หยุดยาที่ไม่มีความจำเป็น เปลี่ยนยาเป็นกลุ่มอื่นที่มีผลในการรักษาใกล้เคียงกัน แต่ไม่ทำให้เกิด postural hypotension ในกรณีที่จำเป็นต้องใช้ยา ให้ใช้ขนาดต่ำที่สุดเท่าที่เป็นไปได้
ประวัติการใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepines/sedative/hypnotic	<ul style="list-style-type: none"> • หยุดยา หรือปรับลดยา • เลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์สั้น • ใช้วิธีช่วยการนอนหลับที่ไม่ต้องพึ่งยา
ปัญหาการทรงตัวผิดปกติ (Impairment in gait)	<ul style="list-style-type: none"> • ปรึกษาแพทย์ทางเวชศาสตร์ฟื้นฟู เพื่อแนะนำการใช้อุปกรณ์ช่วยในการเดิน และฝึกการเดิน ฝึกการทรงตัว และการออกกำลังกายที่เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ
ปัญหาการมองเห็น (Impaired vision)	<ul style="list-style-type: none"> • ปรึกษาจักษุแพทย์เพื่อให้การรักษา
ความผิดปกติทางระบบประสาทวิทยา (Impaired neuromuscular function)	<ul style="list-style-type: none"> • ส่งเสริมให้มีการออกกำลังกายแบบ weight-bearing เช่น การเดิน การวิ่งเหยาะๆ (jogging) การเดินขึ้นบันได เต้นรำ การเล่นเทนนิส • ส่งเสริมให้มีการออกกำลังกายที่เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (muscle strengthening exercise)

Hip protector ได้ผลดีในการลด hip fracture ในผู้ที่สวมใส่^{79,80} แต่มีข้อจำกัดคือผู้ป่วยไม่นิยมใช้เนื่องจากทำให้สะโพกดูใหญ่ขึ้น

2. การให้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนให้ได้ และให้การดูแล

รักษาที่เหมาะสมภายหลังจากที่ผู้ป่วยมีกระดูกหักแล้ว แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยที่กระดูกหักควรคิดถึงโรคกระดูกพรุนไว้เสมอเมื่อผู้ป่วยเกิดกระดูกหักโดยไม่มีแรงกระทบกระแทกที่รุนแรง เช่น กระดูกสะโพกหักหลังจาสะดุดล้ม ควรมีการประเมินสาเหตุที่ทำให้

ตารางที่ 6 ยาที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการป้องกัน และรักษาโรคกระดูกพรุน

ยา	ขนาดที่ใช้	ข้อบ่งชี้
Alendronate	10 mg วันละครั้ง หรือ 70 mg สัปดาห์ละครั้ง	ใช้รักษา postmenopausal osteoporosis และโรคกระดูกพรุน ในผู้ชาย
	5 mg วันละครั้ง หรือ 35 mg สัปดาห์ละครั้ง	ใช้ป้องกัน postmenopausal osteoporosis
	10 mg วันละครั้ง	ใช้รักษา glucocorticoid-induced osteoporosis
Risedronate	5 mg วันละครั้ง หรือ 35 mg สัปดาห์ละครั้ง	ใช้รักษา และป้องกัน postmenopausal osteoporosis
	5 mg วันละครั้ง	ใช้รักษา และ ป้องกัน glucocorticoid-induced osteoporosis
Ibandronate	2.5 mg วันละครั้ง หรือ 150 mg เดือนละครั้ง	ใช้รักษา และป้องกัน postmenopausal osteoporosis
Raloxifene	60 mg วันละครั้ง	ใช้รักษา และป้องกัน postmenopausal osteoporosis
Calcitonin	200 IU วันละครั้ง	ใช้รักษา postmenopausal osteoporosis
PTH	20 mg วันละครั้ง	ใช้รักษา severe osteoporosis ในผู้ชาย และผู้หญิงที่เสี่ยงต่อการ เกิดกระดูกหัก
Strontium ranelate	2 g/วัน	ใช้รักษา postmenopausal osteoporosis

หกกลุ่ม ปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ให้ยารักษาโรคกระดูกพรุน

3. การฟื้นฟูสภาพผู้ป่วยให้กลับมาทำกิจวัตรประจำวันได้ และช่วยตัวเองได้ ผู้ป่วยที่มีการทรงตัวไม่ดี และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก ควรได้รับการฝึกการทรงตัว (postural training) หัดเดิน และการทำกายภาพบำบัดเพื่อช่วยให้มีการทรงตัวที่ดี เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ และ ลดอาการปวดในผู้ป่วยที่มี collapsed vertebral fractures และมีอาการหลังค่อม

สรุป

การป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนประกอบด้วย การวินิจฉัย และให้การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนให้เร็วก่อนที่ จะมีการกระดูกหัก การประเมิน และ การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ในการหกล้ม การปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ทำให้หกล้ม การปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำรงชีวิตโดยการบริโภคแคลเซียมให้เพียงพอ ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ หลีกเลี่ยงปัจจัยที่ทำให้มวล

ตารางที่ 7 ประสิทธิภาพของยาชนิดต่างๆในการลดการเกิดกระดูกหัก

Drug	Vertebral fractures	Hip fractures
Alendronate ⁵³⁻⁵⁸	+++	++
Risedronate ⁵⁹⁻⁶¹	+++	++
Strontium ranelate ⁶²⁻⁶⁴	+++	++
Ibandronate ^{65,66}	+++	0
Parathyroid hormone ⁶⁷⁻⁶⁹	++++	0
Raloxifene ⁷⁰⁻⁷²	+++	0
Calcitonin (nasal) ⁷³	+	0
Vitamin D derivatives ⁷⁴⁻⁷⁷	+	0

ตารางที่ 8 การเลือกใช้รักษาโรคกระดูกพรุน

ลักษณะของผู้ป่วย	ยาที่ควรเลือก
ผู้ป่วย premature menopause หรือ ผู้ป่วยอายุน้อยที่มี hypogonadism	hormone replacement therapy
Premenopausal osteoporosis ที่ไม่มี hypogonadism	alendronate หรือ risedronate หรือ raloxifene
Postmenopausal osteoporosis < 65 ปี	alendronate หรือ risedronate หรือ raloxifene
Postmenopausal osteoporosis > 65 ปี	alendronate หรือ risedronate ให้ parathyroid hormone ในผู้ป่วยที่มี severe osteoporosis
โรคกระดูกพรุนในผู้ชาย	alendronate ถ้ามี hypogonadism ให้ androgen replacement therapy ให้ parathyroid hormone ในผู้ป่วยที่มี severe osteoporosis

กระดูกลดลง และให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่เหมาะสม แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาอย่างถูกต้องแล้ว ก็ยังพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถดำรงชีวิตได้ตามปกติ คุณภาพชีวิตลดลง และเป็นภาระต่อผู้อื่นในการดูแล นอกจากนี้ยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุนล้วนมีราคาแพงทั้งสิ้นทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงการรักษาได้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังคงเกิดกระดูกหักซ้ำแล้วซ้ำอีกโดยไม่ได้รับการรักษา การให้การรักษาผู้ป่วยเมื่อมีกระดูกหักขึ้นแล้วเป็น

การรักษาที่ปลายเหตุซึ่งสิ้นเปลืองค่ารักษามหาศาล เป็นภาระทางเศรษฐกิจทั้งต่อตัวผู้ป่วย ครอบครัว และประเทศ ดังนั้นการณรงค์ให้ประชาชน และแพทย์มีความเข้าใจเรื่องโรคกระดูกพรุน และ ทราบแนวทางในการป้องกันไม่ให้เกิดโรคกระดูกพรุนจึงมีความสำคัญอย่างเร่งด่วน และได้ผลคุ้มค่ากว่าการรอรักษาผู้ป่วยเมื่อมีกระดูกหักแล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. สมชาย พัฒนนางกุล Current Knowledge and Management of Osteoporosis Part I. โรคต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ การอบรมวิชาการต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ พ.ศ. 2545 สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย หน้า 268-83.
2. สมชาย พัฒนนางกุล Diagnosis and Management of Osteoporosis: The Endocrinologist view point. โรคต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ การอบรมวิชาการต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ พ.ศ. 2547 สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย หน้า 152-184.
3. Woolf AD, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003;327:89-85.
4. Melton LJ 3d, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chesnut CH 3d, Einhorn TA, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23.
5. Brunner LC, Eshilian-Oates L. Hip Fractures in Adults. *Am Fam Physician* 2003;67:537-42.
6. Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. *Am J Med* 1997;103(2A):20S-5S.
7. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ III. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:24-35.
8. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:259-64.
9. Schurch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996;11:1935-42.
10. Sanders KM, Nicholson GC, Ugon AM, et al. The increasing health burden of hip and the fractures in Australia. *Med J Aust* 1999;170:467-70.
11. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-82.
12. Cooper C, Melton LJ III. Magnitude and Impact of Osteoporosis and Fractures. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 1996:419-34.
13. Mullen JO, Mullen NL. Hip fracture mortality: A prospective multifactorial study to predict and minimize death risk. *Clin Orthop* 1992;280:214-22.
14. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop* 1995;319:260-5.
15. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women.: The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 1996;156:1521-5.
16. World Health Organization. Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Report of a WHO Study Group. (Technical report series 843). 1994.
17. Johnell O, Obrant KJ. What is the impact of osteoporosis? *Bailliere's Clin Rheumatology* 1997;11:459-78.
18. Kleerekoper M, Avioli LV. Osteoporosis: Pathogenesis and Therapy. In Avioli LV, Krane SM (eds). *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. Third Edition, Academic Press, San Diego. 1998:387-409.
19. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* 1993;307:1248
20. Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:795-806
21. Cooper C, Campion G, Melton 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-
22. Gullberg B. Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-13.
23. Old JL, Calvert M. Vertebral Compression Fractures in Elderly. *Am Fam Physician* 2004;69:111-6.
24. Kado DM, Borwner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999;159:1215-20.
25. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, et al. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:750-6.
26. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures, Psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:255-62.
27. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, et al. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214-21.
28. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-3.
29. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-
30. สมชาย พัฒนนางกุล Updated Treatment of Osteoporosis. *เวชสารแพทย์ทหารบก* 2003;56:33-45.
31. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Metaanalysis of calcium supplementation for the prevention of Post-menopausal osteoporosis. *Endocrine Review* 2002;23:552-9.
32. สมชาย พัฒนนางกุล บทบาทของแคลเซียม ในการป้องกัน และรักษาโรคกระดูกพรุน สารข้อมูลยา 1999;1:9-17.
33. หนังสือแคลเซียม และสุขภาพ กองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวง

- สาธารณสุข พ.ศ. 2545
33. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992;305:1124-8.
 34. Heaney RP. Nutrition and risk for osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 1996:483-509.
 35. Nordin BEC. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997;13:664-86.
 36. Bonaiuti D, Shea B, Lovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000333.
 37. Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT trials. *Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques* > *JAMA* 1995;273:1341-7.
 38. Snow CM, Matkin CC, Shaw JM. Physical activity and risk for osteoporosis. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. Academic Press. San Diego. 1996:511-28.
 39. Heaney RP. Non-pharmacological prevention of osteoporosis: nutrition and exercise. In Meunier P (ed). *Osteoporosis: Diagnosis and Management*. Mosby. St. Louis. 1998:161-74.
 40. Young A, Dinan S. Activity in later life. *BMJ* 2005;330:189-91.
 41. Itoi E, Sinaki M. Effect of back-strengthening exercise on posture in healthy women 49 to 65 years of age. *Mayo Clin Proc* 1994;1054-9.
 42. Sinaki M, Lynn SG. Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: a randomized pilot study. *Am Phys Med Rehabil* 2002;81:241-6.
 43. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, et al. Stronger back muscle reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002;30:836-41.
 44. Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2003;14:773-9.
 45. Monane M, Avron J. Medications and Falls: Causation, Correlation and Prevention. *Clin Geriatric Med* 1996;12:847-57.
 46. Rubinstein TC, Alexander NB, Hausdorff JM. Evaluating fall risk in older adults: Steps and missteps. *Clin Geriatrics* 2003; 11:52-60.
 47. Woolf A, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003;327:89-95.
 48. Fuller GF. Falls in the elderly. *Am Fam Physician* 2000;61:2159-74.
 49. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:387-9.
 50. Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987;316:363-9.
 51. Delmas PD. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.
 52. สมชาย พัฒนอังกุล Current Knowledge and Management of Osteoporosis Part II. โรคต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ การอบรมวิชาการต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ พ.ศ. 2545 สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย หน้า 284-305.
 53. Liberman U, Weiss S, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
 54. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
 55. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of menopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
 56. Once-a-week alendronate (Fosamax). *Med Lett Drugs Ther* (United States), Mar 19 2001, 43(1100) p26.
 57. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000;12:1-12.
 58. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004;15:2-8.
 59. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group*. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
 60. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group*. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
 61. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group*. *JAMA* 1999;282:1344-52.
 62. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal osteoporosis- a 2-year randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-6.
 63. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
 64. Reginster JY, Lorenc RS, Spector TD, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in women with post-

- menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:S51-S52.
65. Ravin P, Clemmesen B, Riis BJ, et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose finding study. *Bone* 1996;19:527-33.
 66. Chestnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Oral ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
 67. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
 68. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: Treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2004;15:1-7.
 69. Crans GG, Silverman SL, Genant HK, et al. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: Reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis & Rheumatism* 2004;12:4028-34.
 70. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
 71. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
 72. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003;33:293-300.
 73. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
 74. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
 75. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D, and calcium to prevent hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
 76. The RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
 77. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-7.
 78. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
 79. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000;342:1506-13.
 80. Dubey A, Koval KJ, Zuckerman JD. Hip fracture prevention: A review. *Am J Orthop* 1998;6:407-12.