

ผลการติดตามการใช้ยา Denosumab รักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โรงพยาบาลสมุทรสาคร เป็นระยะเวลามากกว่า 2 ปี

ชัยวิเชียร กิจพ่อคำ พ.บ.

กลุ่มงานศัลยกรรมออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลสมุทรสาคร ตำบลมหาชัย อำเภอเมืองฯ
จังหวัดสมุทรสาคร 74000

The Results of Using Denosumab in Patients with Osteoporosis at Samut Sakhon Hospital over a Period of 2 Years

Chaiwichian Kitporca, M.D.

Department of Orthopaedics, Samut Sakhon Hospital, Mahachai, Mueang,
Samut Sakhon 74000, Thailand

(E-mail:chaiwichian@gmail.com)

(Received: 23 November, 2023; Revised: 19 January, 2024; Accepted: 5 July, 2024)

Abstract

Background: After the continuous administration of 60 mg, denosumab subcutaneously every 6 months in patients diagnosed with osteoporosis, it was observed that some patients experienced a decrease in kidney function, and in some cases, hip fractures occurred while receiving denosumab. **Objective:** To study the effects of denosumab on the lumbar spine, hip bones, and kidney function in osteoporosis patients. **Method:** This research was retrospective study. **Result:** 70 cases were studied. It was found that after patients received 60 mg denosumab injections subcutaneously every 6 months for a period of 2 years, bone mineral density and T-score of the lumbar spine significantly improved ($p < .05$). The bone mineral density of the lumbar spine at L1, L2, L3, L4, and L1-4, increased by 6.10%, 7.77%, 7.02%, 6.40%, and 7.55%, respectively. However, the bone mineral density and T-score of the hip did not change. There was a significant decrease in kidney function ($p < 0.05$) from the initial average value of 72.34 to 67.08, an average of reduction was 7.27%. The decrease in kidney function was associated with age of the patients ($p = .020$), patients with diabetes ($p = .011$), hypertension ($p < .001$), collapsed spines ($p = .046$) and hip fracture ($p = .002$) diagnosed before treatment. **Conclusion:** Caution should be exercised in the use of denosumab, especially in patients with underlying risk factors as mentioned. BMD of hip did not change after 2 years of treatment but BMD of spines statistical significantly increased.

Keyword: Denosumab, Osteoporosis, BMD of Spine, BMD of Hip, eGFR

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: หลังจากที่มีการใช้ denosumab ขนาด 60 มิลลิกรัมฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือนอย่างต่อเนื่องในคนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคกระดูกพรุนแล้ว พบผู้ป่วยบางรายมีการทำงานของไตที่ลดลง และบางรายเกิดกระดูกสะโพกหักขณะที่ได้รับ denosumab จึงได้นำข้อมูลที่ติดตาม

อย่างต่อเนื่องมาวิเคราะห์ **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลของ denosumab ต่อกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกรวมทั้งการทำงานของไต ในผู้ป่วยกระดูกพรุนของโรงพยาบาลสมุทรสาคร **วิธีการ:** การศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) **ผล:** ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจำนวน 70 ราย หลังจากที่ได้รับยา denosumab ขนาด 60 มิลลิกรัมฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือนเป็น

ระยะเวลา 2 ปีแล้ว มวลกระดูก (bone mineral density) และค่า T-score ของกระดูกสันหลังดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < .05$) มวลกระดูกของกระดูกสันหลัง L1, L2, L3, L4, และ L1-4 เพิ่มขึ้นร้อยละ 6.10, 7.77, 7.02, 6.40 และ 7.55 ตามลำดับ ส่วนมวลกระดูกและค่า T-score ของกระดูกสะโพก ไม่เปลี่ยนแปลง และมีการทำงานของไตของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < .05$) จากค่าเริ่มต้น 72.34 เป็น 67.08 โดยเฉลี่ยลดลงร้อยละ 7.27 การทำงานของไตที่ลดลงเกี่ยวข้องกับอายุของผู้ป่วย ($p = .020$) การป่วยด้วยโรคเบาหวาน ($p = .011$) หรือความดันโลหิตสูง ($p < .001$) รวมทั้งมีกระดูกสันหลังยุบ (collapsed spine) ($p = .046$) หรือกระดูกสะโพกหัก ($p = .002$) ที่วินิจฉัยได้ก่อนการเข้ารับการรักษา

สรุป: จึงควรพิจารณาใช้ยา denosumab โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะที่มีความเสี่ยงดังกล่าว มวลกระดูกของสะโพกไม่เปลี่ยนแปลงหลังการได้รับยา 2 ปีแต่มวลกระดูกของกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: ดีโนซูแมบ, กระดูกพรุน, ค่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง, ค่าความหนาแน่นของกระดูกสะโพก, ค่าการทำงานของไต

unำ (Introduction)

โรคกระดูกพรุน หมายถึง ผู้ที่มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำซึ่งเกิดจากโครงสร้างของกระดูกที่เปลี่ยนแปลงไป ตามนิยามขององค์การอนามัยโลก หมายถึงผู้ที่มีค่า T-Score ของค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density; BMD) น้อยกว่า -2.5 ถ้าผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการดูแลที่ไม่เหมาะสม ท้ายที่สุดแล้วจะเกิดกระดูกหักเมื่อได้รับการบาดเจ็บที่ไม่รุนแรง โรคกระดูกพรุนทำให้คุณภาพชีวิตลดลงอย่างมาก มีอัตราป่วย เสียชีวิตและความพิการเพิ่มขึ้น ผู้หญิงผิวขาววัยหมดประจำเดือนมากกว่าร้อยละ 50 จะมีกระดูกหักที่เกี่ยวข้องกับโรคกระดูกพรุน^{1, 2} และผู้หญิงสูงอายุเพียงร้อยละ 33 ที่กระดูกสะโพกหักและได้รับการรักษาแล้วจะสามารถกลับไปใช้ชีวิตอิสระได้ ในผู้ชายผิวขาวมีความเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ร้อยละ 20 แต่อัตราการเสียชีวิตในระยะเวลาหนึ่งปีของผู้ชายที่มีกระดูกสะโพกหักนั้นสูงกว่าผู้หญิงสูงอายุถึงสองเท่า คาดว่าประชากรอเมริกันสูงอายุจะมีผู้ป่วยกระดูกหักที่เกี่ยวข้องจากโรคกระดูกพรุนเพิ่มขึ้นเป็นสามเท่า เห็นได้ว่า โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อประชากรสูงอายุและทำให้เกิดค่าใช้จ่ายจำนวนมากที่หน่วยงานภาครัฐต้องให้ความสนใจ และต้องหาแนวทางลดอัตราการเสียชีวิตและความพิการ รวมทั้งการพึ่งพาผู้อื่น ที่สำคัญประชากรไทยมีอายุที่ยืนขึ้น สถาบันวิจัยประชากรและสังคม³ จัดพิมพ์ “สารประชากร มหาวิทยาลัยมหิดล” ในเดือนมกราคม

พ.ศ. 2564 รายงานอายุเฉลี่ยคนไทยเพศชาย 73.5 ปี เพศหญิง 80.5 ปี จะเห็นว่าคนไทยมีอายุยืนขึ้นจึงมีโอกาสกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนมากขึ้น

โรคกระดูกพรุนเป็นภัยเงียบที่ค่อย ๆ เกิดขึ้น⁴ ใช้ระยะเวลา นานกว่าจะส่งผลให้กระดูกหัก แต่เมื่อเกิดกระดูกหักแล้วหรือตรวจพบว่ามีภาวะกระดูกพรุน ผู้ป่วยเหล่านี้สมควรได้รับการรักษา ด้วยยาต้านพรุนหรือยาฉีดตามความเหมาะสมของโรคและความสามารถในการสนับสนุนการใช้ยาตามคำแนะนำของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย โรงพยาบาลสมุทรสาครมีيارับประทานเป็นกลุ่ม bisphosphonate และยาฉีด denosumab ที่เป็นกลุ่ม antiresorptive drug ซึ่งเป็น human monoclonal antibody ที่จับกับ receptor activator of nuclear factor Kappa-B Ligand (RANKL) จะไปปิดกั้นการจับกับ RANK ซึ่งจะไปยังยังการพัฒนาและการทำงานของเซลล์ที่ทำหน้าที่สลายกระดูก (osteoclast) เพื่อลดการสลายกระดูก (bone resorption) และเพิ่มมวลกระดูก (bone formation) และอีกกลุ่มเป็นยากระตุ้นการสร้างกระดูก (anabolic agent) ได้แก่ teriparatide

ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด denosumab ขนาด 60 มิลลิกรัมฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือน เมื่อได้ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 2-5 ปี พบว่า มีผู้ป่วย 2 รายเกิดกระดูกสะโพกหักจากการบาดเจ็บที่ไม่รุนแรงขณะที่ยังได้รับยาฉีดดังกล่าว และมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีการทำงานของไตลดลง ผู้ศึกษามีความเห็นว่ายาฉีดดังกล่าวมีผลต่อผู้ป่วยที่มารับการรักษาโรคกระดูกพรุนในโรงพยาบาลสมุทรสาครอย่างไร ผู้ศึกษาได้รวบรวมข้อมูลที่เก็บบันทึกตั้งแต่เริ่มต้นการรักษาไว้ นำเฉพาะผู้ป่วยที่รับยาฉีด denosumab ตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density; BMD) และค่า T-score ของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก รวมทั้งการทำงานของไต โดยพิจารณาค่าการทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) การกำหนดเวลาอย่างน้อย 2 ปี ในการติดตามค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก เพื่อให้การเปลี่ยนแปลงของการตรวจพบในผู้ที่ได้รับการตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูกมากกว่าค่าความผิดพลาดของเครื่องตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก (DEXA)

จากการศึกษาของ Paul D. Miller และคณะ⁵ ศึกษาสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มี T-score ของกระดูกสันหลังส่วนเอว -4.0 ถึง -1.8 หรือ T-score ที่สะโพก -3.5 ถึง -1.8 ผู้ป่วยได้รับยาแบบสู่มะหว่าง denosumab, ยาหลอก หรือ alendronate ชนิดรับประทานแบบเปิดฉลากทุกสัปดาห์ หลังจาก 24 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับ denosumab รักษาต่อด้วย

ยาขนาด 60 มิลลิกรัม ฉีดได้ผิวหนังทุก 6 เดือนเป็นเวลาอีก 24 เดือนแล้วหยุดการรักษา หรือหยุดการรักษาเป็นเวลา 12 เดือน จากนั้นเริ่มให้ denosumab (60 มิลลิกรัม ฉีดทุก 6 เดือน) ใหม่อีกครั้งเป็นเวลา 12 เดือน ส่วนกลุ่มยาหลอกได้รับยาบำรุงกระดูก ผู้ป่วยที่ได้รับยา alendronate หยุดยา alendronate และติดตาม มีการประเมินการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของกระดูกและ bone turnover markers (BTM) รวมถึงผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย โดยรวมแล้ว ผู้ป่วย 262/412 (64%) เสร็จสิ้นการศึกษาที่ 48 เดือน การรักษาดังกล่าวด้วย denosumab ระยะยาวอย่างต่อเนื่องทำให้ BMD ที่กระดูกสันหลังส่วนเอวเพิ่มขึ้น (9.4% เป็น 11.8%) และสะโพกเพิ่มขึ้น (4.0% เป็น 6.1%) BTM ถูกกดอย่างต่อเนื่องตลอด 48 เดือน

Henry G. Bone และคณะ⁶ ได้ศึกษาผู้เข้าร่วมการศึกษา 256 คน 87% ที่อยู่จนสิ้นสุดการศึกษา ในช่วง 24 เดือนของการรักษาด้วย denosumab ค่า BMD เพิ่มขึ้น (กระดูกสันหลังส่วนเอว 6.4% สะโพก 3.6% กระดูกหนึ่งในสามของแขนท่อนล่าง 1.4%) เมื่อเทียบกับยาหลอก หลังจากหยุดใช้ BMD ลดลงในกลุ่มยาหลอก แต่กลุ่ม denosumab มีค่า BMD สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < .05$) ค่าของ BMD ในเดือนที่ 48 เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเริ่มต้นของการศึกษา

Steven R. Cummings และคณะ⁷ ได้ศึกษาผู้หญิง 7,868 คนที่มีอายุระหว่าง 60 ถึง 90 ปีที่มีความหนาแน่นของกระดูก T-score -4.0 ถึง -2.5 ที่กระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine BMD) หรือสะโพกทั้งหมด (total hip BMD) กลุ่มตัวอย่างได้รับการสุ่มให้ได้รับ denosumab 60 มิลลิกรัม หรือยาหลอก เข้าได้ผิวหนังทุก 6 เดือนเป็นเวลา 36 เดือน จุดสิ้นสุดหลักคือ การหักของกระดูกสันหลังใหม่ (new vertebral fracture) จุดสิ้นสุดรอง ได้แก่ กระดูกอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหักและกระดูกสะโพกหัก (non-vertebral and hip fractures) ผลการศึกษาพบว่า denosumab ที่ให้เข้าได้ผิวหนังปีละ 2 ครั้งเป็นเวลา 36 เดือนช่วยลดความเสี่ยงของการหักใหม่ของกระดูกสันหลังและลดความเสี่ยงของกระดูกสะโพกหักได้

วัตถุประสงค์และวิธีการ (Materials and Methods)

การศึกษานี้เป็นการรวบรวมบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาดังแต่ มกราคม 2560 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2566 ในการดูแลผู้ป่วยที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลสมุทรสาคร ผู้ป่วยกระดูกพรุนที่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจพบว่ามีกระดูกสันหลังหักหรือกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน, T-score ของกระดูกสันหลังหรือกระดูกสะโพก

น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 , ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในช่วงเวลา 10 ปี ด้วย FRAX สำหรับประเทศไทย มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3, หรือ T-score กระดูกสันหลังหรือกระดูกสะโพกมีค่าระหว่าง -1.0 และ -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก ได้แก่ กระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm นำข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษอย่างต่อเนื่องด้วยยา denosumab ขนาด 60 มิลลิกรัมฉีดได้ผิวหนังทุก 6 เดือน และมีการตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูกห่างกันอย่างน้อย 2 ปี (การวางแผนการรักษาโรคกระดูกพรุนของโรงพยาบาลสมุทรสาครจะตรวจเพื่อติดตามค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกห่างกัน 2 ปี) และรับยาอย่างต่อเนื่อง มีการตรวจเลือดติดตามเรื่องการทำงานของไต ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ตามที่คัดเลือก 70 ราย เป็น หญิง 62 ราย (88.6%) ชาย 8 ราย (11.4%) อายุระหว่าง 60-92.8 ปี เฉลี่ย 74.22 ปี น้ำหนัก 35-82 กิโลกรัม (เฉลี่ย 56.54 กิโลกรัม) ความสูง 135-173 เซนติเมตร (เฉลี่ย 154.47 เซนติเมตร) ค่าดัชนีมวลกาย 19.2-27.4 (เฉลี่ย 23.70) เป็นผู้ป่วยเบาหวาน 11 ราย (15.71%) ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง 42 ราย (60.0%) ไขมันในเลือดสูง 22 ราย (31.43%) ผู้ป่วยที่มีกรดยูริกสูงมากกว่า 7mg% 14 ราย (15.15%) มีประวัติโรคหัวใจขาดเลือด 5 ราย (7.14%) มีกระดูกสะโพกหักมาก่อน 6 ราย (8.57%) มีกระดูกสันหลังยุบ (collapsed spine) 22 ราย (31.43%) เคยรักษาโรคไทรอยด์ 4 ราย (5.71%) ทุกคนไม่ดื่มสุราและไม่สูบบุหรี่ ผู้ป่วยหญิงทุกรายไม่มีประวัติผ่าตัดนำรังไข่ออกทั้งสองข้าง (bilateral salpingectomy) ผู้ป่วยทุกรายไม่มีประวัติกระดูกสะโพกของบิดาหัก แต่มี 1 ราย (1.43%) มีประวัติกระดูกสะโพกของมารดาหัก

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจประเมินความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่องตรวจวัดมวลกระดูกของบริษัท GE Lunar รุ่น Prodigy Primo 2.5 mA 76kVp ที่ได้รับการบำรุงดูแลอย่างต่อเนื่องของแผนกรังสีวิทยา โรงพยาบาลสมุทรสาคร

สถิติที่ใช้ paired samples t-test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis one-way Analysis

ผล (Results)

พบว่า ค่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวขึ้นที่ 1 เพิ่มขึ้น 0.05 ($p = .044$) เพิ่มขึ้นร้อยละ 6.10 ค่า T-score เพิ่มขึ้น 0.55 ($p = .002$) ค่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวขึ้นที่ 2 เพิ่มขึ้น 0.08 ($p < .001$) เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.77 ค่า T-score เพิ่มขึ้น 1.68 ($p < .001$) ค่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวขึ้นที่ 3 เพิ่มขึ้น 0.07 ค่า ($p < .001$) เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.02 T-score เพิ่มขึ้น 0.60 ($p < .001$) ค่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวขึ้นที่ 4 เพิ่มขึ้น 0.07

($p < .001$) เพิ่มขึ้นร้อยละ 6.40 ค่า T-score เพิ่มขึ้น 0.60 ($p < .001$) ค่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวเฉลี่ยของชั้นที่ 1-4 เพิ่มขึ้น 0.08 ($p < .001$) เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.55 ค่า T-score เพิ่มขึ้น 0.61 ($p < .001$) ตามตารางที่ 1

กระดูกบริเวณสะโพก (total hip) มีการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลง 0.28 ($p = .346$) ค่า T-score เพิ่มขึ้น 0.17 ($p = .064$) กระดูกบริเวณคอของสะโพก (femoral neck) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของกระดูก ($p = .981$) ค่า T-score ลดลง 0.03 ($p = .864$)

ค่าเฉลี่ยของการทำงานของไตเริ่มต้นก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเท่ากับ 72.34 เมื่อผ่านไปอย่างน้อย 2 ปี ค่าการทำงานของไตเฉลี่ย 67.08 ลดลง 5.26 ($p = .002$) ลดลงร้อยละ 7.27 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่พบว่าปัจจัยที่มีผลให้

การทำงานของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเกี่ยวข้องกับอายุของผู้ป่วย ($p = .020$) การป่วยด้วยโรคเบาหวาน ($p = .011$) หรือความดันโลหิตสูง ($p < .001$) ที่เป็นมาตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษาโรคกระดูกพรุน รวมทั้งมีกระดูกสันหลังยุบ (collapsed spines) ($p = .046$) หรือกระดูกสะโพกหัก ($p = .002$) ที่วินิจฉัยได้ก่อนการเข้ารับการรักษา ตามตารางที่ 2,3 และ 4 พบว่าระยะการทำงานของไตแบ่งตามอัตราการกรองของไต (eGFR) เริ่มต้นการรักษา ส่วนใหญ่จะอยู่ในระยะที่ 1 และ 2 แต่หลังจากได้รับยาไปเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี ผู้ป่วยจะมีระยะการทำงานของไตอยู่ที่ระยะที่ 3A และมีผู้ป่วย 2 รายที่การทำงานของไตอยู่ในระยะที่ 5 ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนเรื่อง osteonecrosis of jaws และ atypical femoral fracture

ตารางที่ 1 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) และค่า T-score ของกระดูกสันหลัง และสะโพก และค่าการทำงานของไต (eGFR) (สถิติที่ใช้: paired t-test) (n = 70)

| ตำแหน่ง | ค่าเฉลี่ยก่อนรักษา | Standard deviation | ค่าเฉลี่ยหลังรักษา 2 ปี | Standard deviation | ค่าที่แตกต่าง | p-value |
|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|---------------|---------|
| L1 BMD | 0.89 | 0.24 | 0.95 | 0.28 | 0.05 | .044 |
| L1 T-SCORE | -1.13 | 2.02 | -0.58 | 2.12 | 0.55 | .002 |
| L2 BMD | 0.97 | 0.25 | 1.05 | 0.25 | 0.08 | <.001 |
| L2 T-SCORE | -1.13 | 2.01 | 0.55 | 2.08 | 1.68 | <.001 |
| L3 BMD | 1.09 | 0.26 | 1.12 | 0.26 | 0.07 | <.001 |
| L3 T-SCORE | -0.73 | 2.13 | -0.13 | 2.14 | 0.60 | <.001 |
| L4 BMD | 1.08 | 0.27 | 1.14 | 0.25 | 0.07 | <.001 |
| L4 T-SCORE | -0.55 | 2.02 | 0.05 | 2.01 | 0.60 | <.001 |
| L1-4 BMD | 1.00 | 0.24 | 1.08 | 0.24 | 0.08 | <.001 |
| L1-4 T-SCORE | -0.92 | 1.93 | -0.31 | 1.95 | 0.61 | <.001 |
| FEMORAL NECK BMD | 1.03 | 2.48 | 0.75 | 0.18 | -0.28 | .346 |
| FEMORAL NECK T-SCORE | -1.52 | 1.24 | -1.35 | 1.20 | 0.17 | .064 |
| TOTAL HIP BMD | 0.83 | 0.23 | 0.83 | 0.16 | 0.00 | .981 |
| TOTAL HIP T-SCORE | -1.00 | 1.81 | -1.03 | 1.22 | -0.03 | .864 |
| eGFR | 72.34 | 16.66 | 67.08 | 19.27 | 5.26 | .002 |

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยและระยะการทำงานของไตแบ่งตามอัตราการกรองของไต (eGFR)

| ระยะการทำงานของไต | อัตราการกรองของไต (eGFR) mL/min/1.73 m ² | จำนวนผู้ป่วย เมื่อเริ่มต้น | ร้อยละ | จำนวนผู้ป่วย ที่ 2 ปี | ร้อยละ |
|-------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|--------|--------------------------|--------|
| 1 | >90 | 29 | 41.43 | 17 | 24.29 |
| 2 | 60-90 | 23 | 32.86 | 10 | 14.28 |
| 3A | 45-60 | 13 | 18.57 | 33 | 47.14 |
| 3B | 30-45 | 4 | 5.71 | 7 | 10.00 |
| 4 | 15-30 | 1 | 1.43 | 1 | 1.43 |
| 5 | <15 | - | - | 2 | 2.86 |

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของค่าการทำงานของไต (eGFR) กับปัจจัยที่เกี่ยวข้อง (สถิติที่ใช้: Kruskal-Wallis test)

| ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง | จำนวน | ร้อยละ | ค่าเฉลี่ย eGFR | ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน | ค่ามัธยฐาน eGFR | IQR (Q1,Q3) | p-value |
|--------------------------------|-------|--------|-------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|---------|
| AGE (ปี) | | | | | | | .02* |
| 60-70 | 23 | 32.86 | 76.36 | 15.65 | 71.11 | 16.00 (66.76, 82.76) | |
| 71-80 | 31 | 44.29 | 65.64 | 18.52 | 70.41 | 19.30 (59.05, 78.35) | |
| 81-90 | 14 | 20.00 | 60.96 | 16.75 | 57.76 | 31.97 (47.81, 79.78) | |
| >90 | 2 | 2.86 | 25.59 | 16.67 | 25.59 | NA | |
| VITAMIN D LEVEL (ng/ml) | | | | | | | .655 |
| Normal (>30) | 37 | 2.90 | 65.82 | 20.13 | 69.15 | 27.95 (51.64, 79.59) | |
| Insufficiency (20-30) | 26 | 88.40 | 69.07 | 13.72 | 69.80 | 18.62 (60.17, 78.79) | |
| Deficiency (<20) | 6 | 8.70 | 65.95 | 35.07 | 79.59 | 65.08 (28.08, 93.16) | |
| TSH LEVEL (uIU/ml) | | | | | | | .346 |
| Hyperthyroid (<0.27) | 3 | 1.45 | 45.35 | 29.90 | 48.99 | NA | |
| Normal (0.27-4.20) | 65 | 94.20 | 68.16 | 18.63 | 69.49 | 21.64 (58.79, 80.43) | |
| Hypothyroid (>4.20) | 1 | 4.35 | 71.86 | NA | NA | NA | |
| BMI (kg/m²) | | | | | | | .795 |
| <19 | 10 | 16.67 | 68.41 | 14.75 | 70.13 | 21.62 (58.94, 80.56) | |
| 19-23 | 27 | 45.00 | 68.78 | 23.55 | 70.41 | 27.40 (57.03, 84.43) | |
| >23 | 33 | 38.33 | 65.28 | 16.81 | 69.23 | 20.58 (56.38, 76.96) | |

หมายเหตุ จำนวนตัวอย่างที่ได้รับการบันทึกค่า Vitamin D และ TSH level มี 69 ตัวอย่าง * significant < .05

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของค่าการทำงานของไต (eGFR) กับโรคร่วม (สถิติที่ใช้: Mann-Whitney U test)

| โรคร่วม | จำนวน | ร้อยละ | ค่าเฉลี่ย eGFR | ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน | ค่ามัธยฐาน eGFR | IQR (Q1, Q3) | p-value |
|--------------------------------|-------|--------|----------------|---------------------|-----------------|----------------------|---------|
| HYPERTENSION | | | | | | | <.001* |
| เป็น | 42 | 60 | 60.80 | 21.43 | 62.15 | 25.64 (47.81, 73.45) | |
| ไม่เป็น | 28 | 40 | 76.49 | 9.92 | 76.31 | 15.25 (68.64, 83.89) | |
| DYSLIPIDEMIA | | | | | | | .260 |
| เป็น | 22 | 31.43 | 62.39 | 19.93 | 69.06 | 16.83 (57.00, 73.83) | |
| ไม่เป็น | 48 | 68.57 | 69.22 | 18.77 | 71.32 | 24.49 (57.41, 81.89) | |
| PRIOR HIP FRACTURE | | | | | | | .002* |
| มี | 6 | 8.57 | 46.83 | 13.21 | 49.66 | 24.52 (34.43, 58.95) | |
| ไม่มี | 64 | 91.43 | 68.98 | 18.71 | 70.76 | 19.34 (61.11, 80.45) | |
| ISCHEMIC HEART DISEASE | | | | | | | .283 |
| มี | 5 | 7.14 | 58.42 | 21.34 | 64.10 | 35.78 (39.11, 74.89) | |
| ไม่มี | 65 | 92.86 | 67.75 | 19.12 | 70.11 | 21.79 (58.23, 80.02) | |
| PRIOR SPINE FRACTURE | | | | | | | .046* |
| มี | 22 | 31.43 | 59.38 | 20.87 | 62.11 | 31.49 (42.73, 74.22) | |
| ไม่มี | 48 | 68.57 | 70.61 | 17.60 | 70.61 | 16.19 (64.51, 80.69) | |
| URIC ACID LEVEL>7mg% | | | | | | | .130 |
| มี | 14 | 15.15 | 57.71 | 23.07 | 59.58 | 43.51 (36.91, 80.42) | |
| ไม่มี | 56 | 84.85 | 69.42 | 17.66 | 70.26 | 18.08 (61.17, 79.24) | |
| DM | | | | | | | .011* |
| เป็น | 11 | 15.71 | 52.95 | 19.76 | 58.53 | 32.98 (38.13, 71.11) | |
| ไม่เป็น | 59 | 84.29 | 69.71 | 18.15 | 70.41 | 16.37 (64.10, 80.47) | |

* significant < .05

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยและรักษาอย่างต่อเนื่องในคลินิกผู้ป่วยนอก แผนกออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลสมุทรสาคร ผู้ป่วยทุกรายได้รับการอธิบายเรื่องโรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก และผลข้างเคียงหรือผลอันไม่พึงประสงค์ของการใช้ยารักษา รวมทั้งผลของการไม่รักษา มีการนัดผู้ป่วยมารับการดูแลอย่างต่อเนื่องทุก 1-3 เดือนตามความสะดวกของผู้ป่วย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการดูแลอย่างต่อเนื่องไม่น้อยกว่า 2 ปี จะเห็นว่า มีการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของกระดูกและค่า T-score ของกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้น

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่างจากกระดูกสะโพก (total hip) และกระดูกสะโพกส่วนคอ (femoral neck) มีการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นของกระดูกและค่า T-score ไม่ชัดเจน

ต่างจากการศึกษา randomized controlled trial ที่ Henry G. Bines และคณะ⁶ ศึกษาหญิงวัยหมดประจำเดือน 256 รายที่มีอายุเฉลี่ย 59 ปี และค่า T-score เฉลี่ย -1.61 ที่ได้รับยา denosumab และยาหลอก (placebo) โดยไม่ได้รายงานรายละเอียดของข้อมูล พบว่าหลัง 24 เดือนของการได้รับยา denosumab ค่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar BMD) เพิ่มขึ้น 6.4% กระดูกสะโพก (total hip) เพิ่มขึ้น 3.6% กระดูกสะโพกส่วนคอ (femoral neck) เพิ่มขึ้น

2.9% และหนึ่งในสามของแขนท่อนล่างส่วนปลาย (1/3 distal radius) เพิ่มขึ้น 1.4% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .0001$) เมื่อเทียบยาหลอก (placebo) จะเห็นว่าอายุเฉลี่ยของการศึกษา 59 ปี ต่างจากการศึกษาที่โรงพยาบาลสมุทรสาครมีอายุเฉลี่ย 74.22 ปี และเป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดัน หรือมีกระดูกในเลือดสูง เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายมีการหักของกระดูกสันหลัง หรือกระดูกสะโพกมาก่อน

ตามการศึกษา Steven R. Cumming และคณะ⁷ ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน 7868 รายเป็นระยะเวลา 3 ปี เมื่อเทียบการการใช้ยาหลอก (placebo) ในการศึกษาที่เรียกว่า Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM Trial) สามารถลดการเกิดกระดูกหักใหม่ได้ พบว่ามีการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ 2.3% ในผู้ป่วยที่ใช้ยา denosumab เมื่อเทียบกับ 7.2% ในผู้ป่วยที่ใช้ยาหลอก และมีการเกิดกระดูกสะโพกหักใหม่ 0.7% ในผู้ป่วยที่ใช้ยา denosumab เมื่อเทียบกับ 1.2% ในผู้ป่วยที่ใช้ยาหลอก แต่ไม่ได้รายงานผลการเปลี่ยนแปลงของค่าความหนาแน่นและ T-score ของกระดูกบริเวณสะโพกและส่วนคอของกระดูกสะโพก และเมื่อศึกษาการใช้ยา denosumab เป็นระยะเวลา 10 ปี ตามที่ Henry G. Bines และคณะ⁸ ได้รายงานว่ค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกเพิ่มขึ้นจากการใช้ยา denosumab เป็นเวลา 3 ปี 21.7% ที่กระดูกสันหลัง 9.2% ที่บริเวณกระดูกสะโพก (total hip) 9.0% ที่กระดูกสะโพกส่วนคอ (femoral neck) และ 2.7% ของกระดูกแขนท่อนล่างหนึ่งในสาม (one-third radius) และไม่พบผลข้างเคียงที่มีนัยสำคัญ แต่ไม่ได้รายงานเรื่องการการทำงานของไต จากการศึกษาทำให้ผู้ศึกษาควรศึกษาต่อให้นานมากกว่า 3 ปี ระยะเวลาการศึกษาที่นานขึ้น และแก้ไขการดูแลผู้ป่วยที่ดีขึ้น ดูแลไปถึงการเป็นอยู่ที่บ้าน ป้องกันการพลัดตกหกล้ม น่าจะเห็นการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีตาม FREEDOM Trial 3 ปีและ 10 ปี

การศึกษาของ Tsuyoshi Ohishi และคณะ⁹ ศึกษาผู้ป่วยกระดูกพรุนเพศหญิงที่ได้รับยา denosumab ตั้งแต่เริ่มการรักษา 53 ราย และ 64 รายที่เปลี่ยนการรักษาจากยา bisphosphonate มาเป็นยา denosumab เป็นเวลา 2 ปีพบว่าการทำงานของไตไม่แย่ง อีกรการศึกษาเรื่อง Denosumab Safety and Efficacy Among Participants in the FREEDOM Extension Study With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease (stage 2 and 3) ของ Aaron Broadwell และคณะ¹⁰ พบว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษายุ่งอายุ 60-90 ปีมีค่า T-score ของความหนาแน่นของกระดูกสันหลังหรือสะโพก -4.0 ถึง -2.5 มีค่าการทำงานของไตระยะ 2 และ 3 หลังจากรับยา denosumab ซึ่งเป็นยาที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง

(metabolized) หรือขับออกที่ไต ขนาด 60 mg ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 7 และ 10 ปี พบว่า 1259/1969 (63.9%) ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยา denosamab 10 ปี (long arm) และ 1173/1781 (65.9%) ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้ยาหลอก ใน 3 ปีแรกและได้รับยา denosamab ต่ออีก 7 ปี (crossover arm) ทั้งสองกลุ่มนี้หลังได้รับยาครบเวลาที่ติดตาม 10 ปี มีค่าการทำงานของไตอยู่ในระยะ 2 และ 3 เหมือนตั้งแต่เริ่มต้นมีไม่ถึง 3% ที่การทำงานของไตลดลงไปเป็นระยะที่ 4 (stage 4) คล้ายกับการศึกษาในโรงพยาบาลสมุทรสาครที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญโดยที่ค่าเฉลี่ยของการทำงานของไตเสื่อม (chronic kidney disease staging) ที่ลดลงยังคงอยู่ในระยะที่ 2 แต่เมื่อพิจารณาผู้ป่วยแต่ละรายพบว่า มีผู้ป่วย 2 ราย (2.86%) ที่มีการทำงานของไตลดลงไปอยู่ในระยะที่ 5 จากระยะที่ 4 และ 3B ในตอนเริ่มต้นรักษา

ค่าการทำงานของไตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลผู้ป่วยสูงอายุเหล่านี้ที่มีโรคกระดูกพรุน ประกอบกับการรักษาในปัจจุบันมีแนวโน้มที่ให้ผู้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อย 2-5 ปี ยิ่งทำให้ปัญหาเรื่องการการทำงานของไตมีมากขึ้น ควรได้รับการเฝ้าระวังเรื่องการการทำงานของไตจากปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการการทำงานของไตลดลง จากการศึกษาจึงสนับสนุนให้มีคำแนะนำให้เฝ้าติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเริ่มต้นก่อนที่จะเริ่มใช้ยา denosumab ด้วยอายุที่มาก ผู้ที่ป่วยด้วยโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง มีกระดูกสันหลังยุบหรือกระดูกสะโพกหักที่วินิจฉัยได้ก่อนการเข้ารับการรักษา และควรส่งผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้เข้าสู่ระบบการเยี่ยมบ้านอย่างต่อเนื่องและเฝ้าระวังอย่างดี

ข้อจำกัดของการศึกษา

เนื่องจากการเก็บรวบรวมข้อมูลจากการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยตามศักยภาพของโรงพยาบาลสมุทรสาคร โดยไม่ได้ทำการตรวจเพิ่มเติมหรือติดตามในส่วนที่ไม่ได้ใช้ในการดูแลผู้ป่วยตามปกติ จึงมีข้อมูลในระดับหนึ่งที่พอจะนำมาวิเคราะห์และนำผลที่ได้ไปสู่การปฏิบัติ ประกอบกับ denosumab เป็นยาราคาสูงทำให้ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนบางส่วนไม่สามารถเข้าถึงการใช้ยา จึงมีผลต่อจำนวนตัวอย่างที่รวบรวมได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยต้องดูแลตนเองที่บ้านตามคำแนะนำของแพทย์และนัดมาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง โดยไม่มีระบบที่เฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด

สรุป (Conclusion)

เมื่อจำเป็นต้องใช้ยา denosumab เพื่อรักษาโรคกระดูกพรุนควรเฝ้าระวังและติดตามการเปลี่ยนแปลงอย่างใกล้ชิดของค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน หรือความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยมีกระดูกสันหลังยุบ (collapsed spines)

หรือกระดูกสะโพกหักที่วินิจฉัยได้ก่อนการเข้ารับการรักษา และการรักษาด้วยยา denosumab เป็นเวลา 2 ปีสามารถเพิ่มมวลกระดูกของกระดูกสันหลังได้แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนของมวลกระดูกของสะโพก (total hip) และกระดูกคอสะโพก (femoral neck)

ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม

การศึกษานี้ทำให้เห็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนของโรงพยาบาลสมุทรสาคร จึงควรนำปัจจัยเหล่านี้

ไปพัฒนาการดูแลผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนด้วยการนำผู้ป่วยเข้าสู่การดูแลในระบบเยี่ยมบ้าน (home health care) โดยไม่ต้องรอให้มีกระดูกหักก่อน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.ศุภฤกษ์ เสงคราวิทย์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมุทรสาคร

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Porter JK, Varacallo M. Osteoporosis. StatPearls [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>.
2. Sathira-Angkura V, Piyaskulkaew C, Sumanasrethakul C, Kanchanatawan W, Prutikul P. Osteoporosis. In Choosna Makarasara. Thailand Medical Services Profile 2011-2014 First Edition. Nonthaburi: Department of medical service; 2014. p.17/1-9.
3. Institute for Population and Social Research, Mahidol University. [Internet]. From 50 million population to the highest level of aging society. [cited 2023 Aug 11]. Available from: <https://ipsr.mahidol.ac.th/ipsrbeta/FileUpload/PDF/Report-File-665.pdf>
4. Thai Osteoporosis Foundation. Clinical Practice Guideline for treatment of Osteoporosis. Bangkok: Thai Osteoporosis Foundation; 2021.
5. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone 2008;43(2):222-9.
6. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(4):972-80.
7. 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;361(8):756-65.
8. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5(7):513-23.
9. Ohishi T, Fujita T, Nishida T, Hagiwara K, Murai R, Matsuyama Y. Effect of denosumab on renal function in women with osteoporosis evaluated using cystatin C. Osteoporos Sarcopenia 2022;8(2):68-74.
10. Broadwell A, Chines A, Ebeling PR, Franek E, Huang S, Smith S, et al. Denosumab safety and efficacy among participants in the FREEDOM extension study with mild to moderate chronic kidney disease. J Clin Endocrinol Metab 2021;16:397-409.