

โรคกระดูกพรุน...สาเหตุจากยา

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนมีหลายอย่าง ทั้งเรื่องพันธุกรรม การทำงานของระบบต่อมไร้ท่อ พฤติกรรมการดำรงชีวิต (เช่น การบริโภคอาหาร การออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา) การใช้ยา เป็นต้น ในกรณีที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานั้นมีหลายอย่าง ที่ส่งผลเสียต่อกระดูก หากใช้เป็นเวลานานอาจทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ในบทความนี้จะให้ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรคกระดูกพรุน การสร้างและการสลายกระดูก ยาที่อาจทำให้เกิดของโรคกระดูกพรุน กลไกสำคัญที่ยาทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน ปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคกระดูกพรุนจากยา และข้อแนะนำเมื่อต้องใช้อย่างที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุน

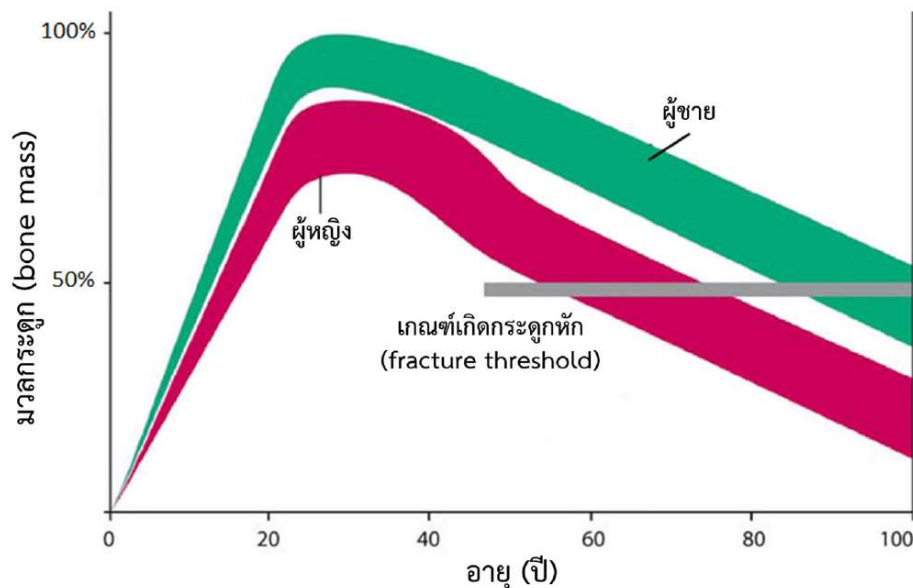
โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นความผิดปกติเกี่ยวกับลักษณะโครงสร้างของกระดูกที่เปลี่ยนแปลงไป โดยมีความพรุนมากขึ้น ความแข็งแรงและคุณภาพของกระดูกลดลง ความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูก (bone mineral density หรือ BMD) ลดลงอย่างมาก สิ่งแสดงออกทางคลินิกที่สำคัญคือกระดูกหัก โดยเฉพาะการหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และการหักที่กระดูกสะโพก (hip fracture) แม้ว่าอาจพบการหักของกระดูกที่อื่นได้ด้วย โรคกระดูกพรุนพบมากในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน องค์การอนามัยโลก (WHO) พิจารณาความผิดปกติของกระดูกที่จะนำไปสู่โรคกระดูกพรุนจากค่าความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกที่วัดด้วยเครื่องมือที่ใช้รังสีเอกซ์ 2 พลังงาน (dual-energy X-ray absorptiometry หรือ DEXA หรือ DXA) โดยอาศัยตัวชี้วัดคือค่า “ทีสกอร์ (T-score)” ซึ่งตัวเลขที่ระบุ นั้นเป็นค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation หรือ SD) ที่ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของคนวัยสาวที่เป็นชาวผิวขาว (ตาม WHO-1 ปี ค.ศ. 1994) หากความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกต่ำกว่าค่าเฉลี่ยเกินกว่า 2.5 SD (หรือค่าทีสกอร์ต่ำกว่า -2.5) ถือว่าเป็นโรคกระดูกพรุน ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักไม่ได้ขึ้นอยู่กับค่าความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกเพียงอย่างเดียวเนื่องจากยังมีปัจจัยอีกหลายอย่างร่วมด้วย ด้วยเหตุนี้จึงมีการนำเครื่องมืออื่นมาช่วยในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักด้วย รวมถึงเครื่องมือ “แฟร็กซ์ (FRAX®)” ซึ่งนำปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของการเกิดกระดูกหักรวมถึงน้ำหนักตัวและส่วนสูงมาใช้ในการคำนวณด้วย เครื่องมือนี้สามารถเข้าใช้งานได้ตลอดเวลา จึงมีความสะดวกและไม่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย (ดูข้อมูลเพิ่มเติมได้ในบทความเรื่อง ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก (โรคกระดูกพรุน) ด้วยตนเอง...กับเครื่องมือ “แฟร็กซ์ (FRAX®)”) ความเสี่ยงที่จะเกิดโรคกระดูกพรุนจึงมีการปรับปรุงคำจำกัดความใหม่ (ตาม WHO-2 ปี 2008) โดยคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงบางอย่างและนำค่าความเสี่ยงจากการประเมินด้วยเครื่องมือ “แฟร็กซ์” มาใช้ด้วย

การสร้างและการสลายกระดูกเกิดขึ้นตลอดเวลา หากการสลายเกิดมากกว่าการสร้าง มวลกระดูกจะน้อยลงจนอาจนำไปสู่โรคกระดูกพรุนและการเกิดกระดูกหักได้ ปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนมีหลายอย่าง (รวมกล่าวไว้ในหัวข้อ ปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคกระดูกพรุนจากยา) มียาหลายอย่างที่น่ามาใช้ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน เช่น (1) ยาในกลุ่มบิสฟอสเฟเนต (bisphosphonates) ตัวอย่างยา เช่น อะเลนโดรเนต (alendronate), ไอแบนโดรเนต (ibandronate), โรเซโดรเนต

(risedronate), (2) เทอริพาราไทด์ (teriparatide), (3) ดีโนซูแมบ (denosumab), (4) ยาที่เลือกออกฤทธิ์ที่ตัวรับเอสโตรเจน เฉพาะบางเนื้อเยื่อ (selective estrogen receptor modulators หรือ SERMs) ตัวอย่างยา เช่น ราล็อกซิฟิน (raloxifene) นอกจากนี้ยังมียาใหม่อีกมากมาย ยาเหล่านี้มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน และหลายชนิดนำมาใช้ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากยาด้วย

การสร้างและการสลายกระดูก

กระดูกเป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ชนิดหนึ่งซึ่งมีลักษณะเฉพาะ มีส่วนประกอบที่เป็นสารอินทรีย์ (organic components) ประมาณ 30% และเป็นสารอนินทรีย์ (inorganic components) ประมาณ 70% พวกที่เป็นสารอินทรีย์ ได้แก่ เซลล์ต่างๆ ซึ่งมีทั้งออสติโอ بلاสต์ (osteoblast) หรือเซลล์สร้างกระดูก, ออสติโอ คลาสต์ (osteoclast) หรือเซลล์สลายกระดูก และออสติโอไซต์ (osteocyte) หรือเซลล์กระดูก และเมทริกซ์ (matrix) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นคอลลาเจน (collagen type 1) และมีโปรตีนอื่นเล็กน้อย ซึ่งโปรตีนเหล่านี้มีบทบาทในการจับแคลเซียมสะสมเป็นเนื้อกระดูก เช่น ออสทีโอแคลซิน (osteocalcin), ออสทีโอเนกติน (osteonectin), ออสทีโอพอนทิน (osteopontin) ส่วนพวกที่เป็นสารอนินทรีย์ส่วนใหญ่เป็นแคลเซียมและฟอสฟอรัสซึ่งอยู่ในรูปผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite หรือ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) มีธาตุอื่นเพียงเล็กน้อย เช่น แมกนีเซียม โซเดียม โพแทสเซียม การสร้างและการสลายกระดูกเป็นกระบวนการซับซ้อนและเกิดขึ้นตลอดช่วงชีวิต โดยในวัยเด็กการสร้างกระดูกเกิดมากกว่าการสลาย มวลกระดูก (bone mass) จึงเพิ่มขึ้นตามอายุจนมีระดับสูงสุดตอนช่วงอายุ 30-40 ปี (ดูรูป) จากนั้นเมื่ออายุมากขึ้นการสร้างกระดูกเกิดน้อยลงและไม่สมดุลกับการสลายกระดูก ทำให้มวลกระดูกลดลงเรื่อย ๆ จนเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักโดยเฉพาะในผู้หญิงหลังหมดประจำเดือน ส่วนผู้ชายมีมวลกระดูกสะสมไว้มากกว่าผู้หญิงในทุกช่วงอายุ การสร้างและหลังฮอร์โมนเพศในผู้ชายสูงอายุแม้จะลดลงแต่ยังคงมีระดับสูงจนถึงอายุกว่า 70 ปี ด้วยเหตุนี้ผู้ชายจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนน้อยกว่าผู้หญิง



การสร้างกระดูกเปลี่ยนแปลงตามวัยและมวลกระดูกมีระดับสูงสุดตอนช่วงอายุ 30-40 ปี

[ดัดแปลงจาก: Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C, editors. Bisphosphonates. In: Bisphosphonates in Medical Practice: Actions–Side Effects–Indications–Strategies. Berlin: Springer, 2007, pp. 33-70.]

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและการสลายกระดูก

มีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและการสลายกระดูก ในที่นี้จะกล่าวถึงปัจจัยบางอย่างที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยาที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน (ซึ่งจะกล่าวต่อไป) ไว้ดังนี้

1. ออสติโอ بلاส (หรือเซลล์สร้างกระดูก) ทำหน้าที่สร้างกระดูก โดยออสติโอ بلاส บางส่วนเจริญเป็นออสติโอไซต์ (หรือเซลล์กระดูก)
2. ออสติโอ คลาส (หรือเซลล์สลายกระดูก) ในการปรับแต่งรูปร่างกระดูก (bone remodeling) เพื่อการเจริญเติบโตหรือเพื่อคงสภาพในการทำหน้าที่ อาศัยการทำงานร่วมกันของเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สลายกระดูก
3. แคลเซียม เป็นองค์ประกอบที่สำคัญของกระดูก โดยแคลเซียมส่วนใหญ่จะจับกับฟอสฟอรัสเกิดเป็นผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ ร่างกายต้องได้รับแคลเซียมอย่างเพียงพอตามวัย
4. วิตามินดี ช่วยดูดซึมแคลเซียม (และฟอสฟอรัส) จากทางเดินอาหาร และลดการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น จึงยับยั้งการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมนซึ่งฮอร์โมนนี้มีฤทธิ์สลายกระดูก ร่างกายสร้างวิตามินดีรูปที่มีฤทธิ์ (คือ 1,25-dihydroxycholecalciferol หรือ calcitriol หรือ 1,25(OH)₂D₃) ได้ที่ไต ผู้สูงอายุไตสร้างวิตามินดีได้น้อยลง
5. ฮอโมนเพศ ในผู้หญิงหมายถึงฮอโมนในกลุ่มเอสโตรเจน (estrogens) ชนิดที่สำคัญในร่างกาย คือ เอสตราไดอล (estradiol) ส่วนในผู้ชายหมายถึงฮอโมนในกลุ่มแอนโดรเจน (androgens) ชนิดที่สำคัญในร่างกาย คือ เทสโทสเตอโรน (testosterone) ฮอโมนเพศลดการทำงานของออสติโอ คลาส (เซลล์สลายกระดูก) จึงลดการสลายกระดูก และอาจมีบทบาทอย่างอื่นอีกที่ส่งผลต่อกระดูก ด้วยเหตุนี้ผู้ที่ภาวะต่อมเพศทำงานน้อย (hypogonadism) และผู้สูงอายุซึ่งมีฮอโมนเพศลดลงจึงเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน
6. แคลซิโทนิน (calcitonin) เป็นฮอโมนที่ช่วยรักษาสสมดุลแคลเซียมในเลือด หากมีระดับแคลเซียมในเลือดสูงจะกระตุ้นเซลล์ซี (C cell) ที่ต่อมไทรอยด์ให้หลั่งแคลซิโทนิน ฮอโมนนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของออสติโอ คลาส (เซลล์สลายกระดูก) ลดการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และเพิ่มการขับถ่ายแคลเซียม (และฟอสเฟต) ออกทางปัสสาวะ สิ่งเหล่านี้ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง
7. พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone หรือ PTH) ช่วยรักษาสสมดุลแคลเซียมในเลือด หากมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำจะกระตุ้นต่อมพาราไทรอยด์ให้หลั่งฮอโมน ฮอโมนนี้เพิ่มการสลายกระดูก (ทำงานตรงกันข้ามกับแคลซิโทนิน) ลดการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ กระตุ้นการสร้างวิตามินดีที่ไตให้อยู่ในรูปที่มีฤทธิ์ ทั้งนี้เพื่อทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น

ยาที่มีผลทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน

มียาหลายชนิดที่อาจทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้เมื่อใช้เป็นเวลานาน ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักที่เกิดจากยาพบได้ทั้งในผู้ชายและผู้หญิง ผู้สูงอายุและคนหนุ่มสาว ตัวอย่างยาที่จะกล่าวถึงมีดังนี้

1. กลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) หรือที่รู้จักกันว่า “ยาสเตียรอยด์” เป็นยาที่ใช้กันมากเนื่องจากมีประโยชน์ทางการแพทย์กว้างขวาง ใช้ลดการอักเสบ ลดอาการแพ้ และกดภูมิคุ้มกันในโรคต่าง ๆ ตัวอย่างยา เช่น เดกซาเมทาโซน (dexamethasone), เพรดนิโซน (prednisone), เพรดนิโซโลน (prednisolone) ผู้ที่ใช้ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ชนิดรับประทานหรือชนิดฉีดอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานพบว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก ซึ่งเกิดได้แม้ใช้ขนาดยาต่ำ (เทียบเท่าพรีดนิโซนขนาด 3-10 มิลลิกรัม) ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยา เริ่มพบได้ตั้งแต่ใช้ยาอย่างต่อเนื่องนาน 3-6 เดือน และพบมากช่วง 6-12 เดือนแรกที่ใช้ยา ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักพบได้มากกว่ากระดูกสะโพกและกระดูกที่อื่น ความเสี่ยงต่อกระดูกหักเกิดก่อนที่ความหนาแน่นแร่

ธาตุในกระดูกจะลดต่ำมาก กระดูกหักเกิดขึ้นได้แม้ค่าความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกสูงกว่าในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ทำให้เชื่อว่าการนอกจากการกระตุ้นการทำงานของออสติโอคลาสต์ (หรือเซลล์สลายกระดูก) และลดการทำงานของออสติโอเบลาสต์ (หรือเซลล์สร้างกระดูก) แล้ว ยายังมีฤทธิ์โดยตรงในการทำให้เซลล์กระดูกตาย

2. ยาด้านชัก (antiepileptic drugs หรือ anticonvulsants) ใช้ประโยชน์ทางการแพทย์กว้างขวาง ซึ่งนอกจากใช้ป้องกันและรักษาอาการชักแล้วยังใช้ประโยชน์ในโรคอื่น เช่น โรคไมเกรน, โรคทางจิต (psychiatric disorders), โรคที่มีอาการปวดเรื้อรัง, โรคเส้นประสาทอักเสบ (neuropathy) ตัวอย่างยา เช่น เฟนิโทอิน (phenytoin), ฟีนอบาร์บิทัล (phenobarbital), คาร์บามาเซพีน (carbamazepine), ไพรมิดอน (primidone), โคลนาซีแพม (clonazepam), กาบาเพนติน (gabapentin), โทพิราเมต (topiramate), ลาโมทริจिन (lamotrigine) ความเสี่ยงต่อการสูญเสียมวลกระดูกเพิ่มขึ้น 2 เท่าของคนทั่วไป ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักแปรผันตามระยะเวลาที่ใช้ยาและขนาดยาสะสม (cumulative dose) สำหรับวาลโพรเอต (valproate) พบความเสี่ยงน้อยกว่า

3. ยาด้านการหลั่งกรดกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors) เป็นยาที่ใช้กันมากในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ ตัวอย่างยา เช่น โอมิพราโซล (omeprazole), เอสโซเมพราโซล (esomeprazole), แลนโซพราโซล (lansoprazole), เด็กซ์แลนโซพราโซล (dexlansoprazole), แพนโทพราโซล (pantoprazole), ราเบพราโซล (rabeprazole) ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักทั้งกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยานานกว่า 1 ปี ความเสี่ยงเพิ่มตามขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยา

4. ยาด้านซึมเศร้ากลุ่มที่ยับยั้งการเก็บกลับของซีโรโทนิน ไม่ว่าจะเป็ชนิดที่ยับยั้งการเก็บกลับเฉพาะซีโรโทนิน (selective serotonin reuptake inhibitors หรือ SSRIs) ตัวอย่างยา เช่น ฟลูออกเซทีน (fluoxetine), เซอร์ทราลีน (sertraline), พาร็อกเซทีน (paroxetine), ฟลูว็อกซามีน (fluvoxamine), ซิทาโลพราม (citalopram) หรือชนิดที่ยับยั้งการเก็บกลับทั้งซีโรโทนินและนอร์เอพิเนฟริน (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors หรือ SNRIs) ตัวอย่างยา เช่น ดูล็อกเซทีน (duloxetine) ยาเหล่านี้ใช้รักษาโรคซึมเศร้า (depression), โรควิตกกังวล (anxiety disorders), กลุ่มอาการก่อนมีประจำเดือน (premenstrual syndrome), โรคปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy), ไฟโบรไมอัลเจีย (fibromyalgia) และอาการปวดกล้ามเนื้อและกระดูกเรื้อรัง (chronic musculoskeletal pain) ความเสี่ยงต่อการสูญเสียมวลกระดูกและกระดูกหักเกิดกับกระดูกสะโพกหรือกระดูกที่อื่นมากกว่ากระดูกสันหลัง โดยมีความสัมพันธ์กับขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยา พบได้ตั้งแต่การใช้นานน้อยกว่า 6 สัปดาห์ ไปจนถึงการใช้นาน 3-5 ปีหรือนานกว่านี้ ความเสี่ยงต่อกระดูกหักเกิดได้แม้ความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกไม่ได้ต่ำมากนัก

5. ยาลดน้ำตาลในเลือดกลุ่มไทอะโซลิดีนไดโอน (thiazolidinediones) ใช้รักษาโรคเบาหวานแบบที่ 2 ตัวอย่างยา เช่น โรสลิตาโซน (rosiglitazone), ไพโอกลิตาโซน (pioglitazone) ข้อมูลทั้งในคนและสัตว์พบว่ายาลดความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกไม่ว่าจะเป็นทั้งกระดูกสันหลังหรือกระดูกสะโพก และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้หญิงที่เป็นโรคเบาหวานแบบที่ 2 แม้อยู่ในวัยสาว

6. ยาฮอร์โมนคุมกำเนิดกลุ่มโปรเจสติน (progestins) โปรเจสตินเป็นสารสังเคราะห์เลียนแบบฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในร่างกาย ตัวอย่างยา เช่น เมดรอย์โปรเจสเตอโรนแอซีเตต (medroxyprogesterone acetate) นอกจากใช้เป็นยาฉีดคุมกำเนิดแล้ว ยังใช้รักษาภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) การใช้นานในกลุ่มโปรเจสตินเป็นเวลานานโดยลำพัง (ไม่ได้ผสมร่วมกับยาในกลุ่มเอสโตรเจน) อาจทำให้ความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกลดลงเล็กน้อย

7. ยาเคมีบำบัดกลุ่มที่ลดการสร้าง การหลั่ง หรือการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศ ฮอร์โมนเพศลดการทำงานของออสติโอคลาสต์ (เซลล์สลายกระดูก) จึงลดการสลายกระดูก และอาจมีบทบาทอย่างอื่นอีกที่ส่งผลดีต่อกระดูก ด้วยเหตุนี้การใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มที่กล่าวถึงข้างล่างจึงส่งผลเสียต่อกระดูกได้

7.1 **ยายับยั้งอะโรมาเตส (aromatase inhibitors)** อะโรมาเตสเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนฮอร์โมนพวกเอนโดรเจนไปเป็นฮอร์โมนพวกเอสโตรเจน เช่น เปลี่ยนเทสโทสเตอโรนเป็นเอสตราไอออล การยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวจึงลดปริมาณเอสโตรเจน ตัวอย่างยา เช่น เลโทรโซล (letrozole), อะแนสโทรโซล (anastrozole), เอ็กเซเมสเทน (exemestane) ใช้รักษาโรคมะเร็งเต้านมชนิดที่พบตัวรับเอสโตรเจนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน

7.2 **ยาลดการหลั่งฮอร์โมนที่ควบคุมการหลั่งฮอร์โมนเพศ (gonadotropin-releasing hormone agonists/antagonists)** การหลั่งฮอร์โมนเพศไม่ว่าจะเป็นเทสโทสเตอโรนในผู้ชายหรือเอสตราไอออลในผู้หญิงถูกควบคุมโดยโกนาโดโทรปิน (gonadotropins) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่หลั่งจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary) ยาลดการหลั่งโกนาโดโทรปินจะทำให้ปริมาณเทสโทสเตอโรนในผู้ชายหรือเอสตราไอออลในผู้หญิงลดลงด้วย จึงส่งผลเสียต่อกระดูก ยาลดการหลั่งโกนาโดโทรปินมีทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ (ตัวรับของ gonadotropin-releasing hormone ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า) อย่างมากในตอนแรกจนต่อมาตัวรับไม่ตอบสนอง (คือกลุ่ม gonadotropin-releasing hormone agonists) ตัวอย่างยา เช่น ลิวโปรเรลิน (leuprorelin) หรือลิวโพรไลด์ (leuprolide), โกเซอเรลิน (goserelin) และชนิดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับดังกล่าว (คือกลุ่ม gonadotropin-releasing hormone antagonists) ตัวอย่างยา เช่น แกเนอเรลิก (ganirelix), เดกาเรลิก (degarelix) ในผู้ชายยาเหล่านี้ใช้รักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ส่วนในผู้หญิงใช้รักษาภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่, ภาวะถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (polycystic ovary syndromes), โรคมะเร็งเต้านม, โรคเนื้องอกมดลูก เป็นต้น

7.3 **ยาด้านแอนโดรเจน (anti-androgens)** ตัวอย่างยา เช่น ฟลูทาไมด์ (flutamide), ไบคาลูทาไมด์ (bicalutamide) ใช้รักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์แย่งจับที่ตัวรับของเทสโทสเตอโรน (ซึ่งเป็นแอนโดรเจน) จึงให้ขัดขวางการออกฤทธิ์ของเทสโทสเตอโรนตรงเนื้อเยื่อที่มีตัวรับดังกล่าวรวมถึงที่กระดูก

8. **ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants)** ตัวอย่างยา เช่น เฮพาริน (heparin), วาร์ฟาริน (warfarin) ใช้ป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ การเวลายานานอาจทำให้ความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้แม้ในคนหนุ่มสาว

9. **ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มที่ยับยั้งแคลซินิวริน (calcineurin inhibitors)** แคลซินิวรินเป็นเอนไซม์ในระบบภูมิคุ้มกันที่กระตุ้นการเจริญและการตอบสนองของที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocyte หรือ T-cell) ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งแคลซินิวรินจึงใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายอวัยวะหรือเนื้อเยื่อและรักษาโรคภูมิคุ้มกันตนเอง ตัวอย่างยา เช่น ไซโคลสปอริน (cyclosporine), ทาโครลิมัส (tacrolimus) การใช้ยาเหล่านี้ในขนาดสูงและใช้เป็นเวลานาน เช่นการใช้ไซโคลสปอรินนานกว่า 2 ปี ทำให้ความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกลดลงได้

10. **ยาอื่น** เช่น เมโทเทรกเซต (methotrexate), ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ซึ่งยาสองชนิดนี้เป็นยากดภูมิคุ้มกันและใช้รักษาโรคมะเร็งบางชนิด, ไอฟอสฟาไมด์ (ifosfamide) ใช้รักษาโรคมะเร็ง, ยาไทรอยด์ฮอร์โมน เช่น เลโวไทรอกซิน (levothyroxine) ใช้ในรายที่ขาดไทรอยด์ฮอร์โมน การใช้ยาเหล่านี้ในขนาดสูงเป็นเวลานานอาจทำให้ความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกลดลงได้

ยาทำให้เกิดโรคระดุกพรุนได้อย่างไร?

ยาที่กล่าวข้างต้นอาจทำให้เกิดโรคระดุกพรุนและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเมื่อใช้เป็นเวลานานได้ด้วยกลไกหลายอย่างดังนี้

1. ทำให้เซลล์กระดูกตาย ส่งผลให้กระดูกหักได้แม้ความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกอาจต่ำไม่มากนัก เช่น กลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์
2. กระตุ้นการทำงานของเซลล์สลายกระดูก และ/หรือ ลดการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก เช่น กลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์, กลุ่มไทอะโซลิดีนไดโอน, ยายับยั้งแคลซินิวรีน, ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (เฮพาริน), ยาไทรอยด์ฮอร์โมน, ยาต้านชัก, เมโทเทรกเซต
3. ลดปริมาณหรือขัดขวางการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศ ยาที่ลดปริมาณเอสโตรเจนในเลือด ได้แก่ เมดร์็อกซิโพรเจสเทอโรนแอซีเทตและยายับยั้งอะโรมาเตส, ยาที่ขัดขวางการออกฤทธิ์ของแอนโดรเจน ได้แก่ ยาต้านแอนโดรเจน และยาที่ลดปริมาณทั้งเอสโตรเจน (เมื่อใช้ในผู้หญิง) และแอนโดรเจน (เมื่อใช้ในผู้ชาย) ได้แก่ ยาลดการหลั่งฮอร์โมนที่ควบคุมการหลั่งฮอร์โมนเพศ นอกจากนี้ยาด้านมะเร็งบางชนิด เช่น ไซโคลฟอสฟาไมด์ อาจลดการทำงานของต่อมเพศทำให้หลังฮอร์โมนลดลง
4. ชักนำการสร้างเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (cytochrome P450 isoenzymes) ซึ่งใช้ในเปลี่ยนแปลงวิตามินดีและเอสโตรเจนไปเป็นสารอื่นที่ไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์ลดลง เช่น ยาต้านชักบางชนิดโดยเฉพาะเฟนิโทอิน, ฟิโนบาร์บิทัลและคาร์บามาเซพีน
5. เพิ่มการขับฟอสเฟตทิ้งทางไต ทำให้ฟอสเฟตในเลือดต่ำ เช่น วาลโพรเอต, ไอฟอสฟาไมด์ ซึ่งการเกิดฟอสเฟตในเลือดต่ำเรื้อรังทำคุณภาพกระดูกเปลี่ยนแปลงและความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกลดลง
6. ลดการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหาร เช่น ยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโปรตอนปั๊ม
7. ลดปริมาณหรือการทำหน้าที่ของออสทีโอแคลซิน เช่น ยายับยั้งแคลซินิวรีน, วาร์ฟาริน
8. เพิ่มการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (อาจเนื่องปริมาณวิตามินดีลดลง) เช่น ยายับยั้งแคลซินิวรีน, ยาต้านชักบางชนิดที่มีฤทธิ์ชักนำการสร้างเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450
9. อื่น ๆ เช่น การที่พบตัวรับของซีโรนินที่เซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สลายกระดูก คาดว่ายาต้านซึมเศร้ากลุ่มที่ยับยั้งการเก็บกลับของซีโรนินอาจมีผลโดยตรงต่อกระดูกผ่านตัวรับดังกล่าวหรือผ่านทางวิถีประสาทซีโรนินที่มาควบคุมสมดุลกระดูก

ปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคระดุกพรุนจากยา

ปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคระดุกพรุนจากยามีหลายอย่างดังนี้

1. ชนิดของยา ยาแต่ละชนิดมีการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน จึงส่งผลต่อกระบวนการสร้างและสลายกระดูกทั้งทางตรงและทางอ้อมตลอดจนผลกระทบต่อกระดูกได้แตกต่างกันไป
2. ขนาดยา การใช้ยาในขนาดสูงส่งผลเสียต่อกระดูกได้มากกว่าขนาดต่ำ
3. ระยะเวลาที่เข้ายา กระบวนการสร้างและสลายกระดูกดำเนินไปอย่างช้า ๆ ยาที่จะส่งผลเสียต่อกระดูกจนนำไปสู่การเกิดโรคระดุกพรุนจึงใช้เวลา การใช้ยาเป็นเวลานานเพื่อรักษาโรคหรือความผิดปกติเรื้อรังจึงมีความเสี่ยงมากกว่าการใช้ระยะสั้น
4. การใช้ร่วมกับยาอื่น หากใช้ยาที่มีผลเสียต่อกระดูกร่วมกัน ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระดุกพรุนจะเพิ่มขึ้น
5. ผู้ที่เข้ายา เป็นผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคระดุกพรุนอยู่แล้ว เช่น ผู้สูงอายุ (ซึ่งมีฮอร์โมนเพศลดลงและได้สร้างวิตามินดีชนิดที่มีฤทธิ์ได้น้อยลง) ผู้หญิงพอมและผิวดำ ผู้หญิงในวัยหมดประจำเดือน ผู้ที่มีประวัติว่าคนในครอบครัวมีสโปกหัก ผู้ที่มีความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกอยู่ในเกณฑ์ต่ำ ผู้ที่เป็นโรคระดุกพรุนอยู่แล้วและไม่ได้รับการรักษา ผู้ที่มีภาวะต่อมเพศทำงานน้อย (ทำให้มีฮอร์โมนเพศน้อย) ผู้ที่มีภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมาก (จะเร่งการสูญเสียมวลกระดูก)

6. ปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุราปริมาณมากเป็นประจำ การไม่ออกกำลังกาย การลุกเดินหรือการเคลื่อนที่ของร่างกายเกิดขึ้นน้อย

หลังจากหยุดยาแล้ว มวลกระดูกกลับสู่ปกติได้หรือไม่?

ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนว่าภายหลังหยุดใช้ยาที่มีผลเสียต่อกระดูกแล้ว มวลกระดูกจะค่อย ๆ ฟื้นตัวกลับสู่ระดับเดิมก่อนใช้ยาหรือไม่ อย่างไรก็ตามบางรายงานคาดว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักหลังหยุดใช้ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์จะลดสู่ระดับเดิมภายใน 1 หรือ 2 ปี หากเป็นยาที่ยังการหลังกรดกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโปรตอนปั๊มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจะลดสู่ระดับเดิมภายใน 1 ปี ยาฮอริโมนเมดรีกซีโพรเจสเทอโรนแอสีเทดและเฮพารินก็เช่นเดียวกันคาดว่าความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกค่อย ๆ กลับสู่ระดับเดิมภายหลังหยุดใช้ยา ส่วนยาอื่นแม้ไม่มีข้อมูลแต่คาดว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจะค่อย ๆ ลดลงภายหลังหยุดใช้ยา

ข้อแนะนำเมื่อต้องใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน

เมื่อต้องใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและคาดว่าจะใช้ยาเป็นเวลานาน มีข้อแนะนำดังนี้

1. ก่อนเริ่มใช้ยาควรได้รับการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักด้วยเครื่องมือ “แฟร็กซ์ (FRAX®)” หรือเครื่องมือที่ใช้รังสีเอ็กซ์ 2 พลังงาน (DXA) และติดตามการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นแร่ธาตุในกระดูกเป็นระยะ ๆ ตลอดช่วงที่ใช้ยา
2. ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์แรงในการชักนำการสร้างเอนไซม์กลุ่มไฮโดรคorti 450 เช่น ยาด้านชักบางชนิด ควรได้รับการวัดระดับวิตามินดี และวัดทุก 6-12 เดือนในช่วงที่ใช้ยา เพื่อมั่นใจว่ามีระดับวิตามินดีที่เพียงพอ
3. อาจมีการเปลี่ยนไปใช้ยาทางเลือกอื่นที่มีผลเสียน้อยหรือไม่มีผลเสียต่อกระดูก หรือได้รับยาป้องกันหรือรักษาโรคกระดูกพรุนที่เกิดขึ้น ซึ่งแพทย์ผู้ให้การรักษาเป็นผู้พิจารณาแล้วแต่กรณีตามความเหมาะสม ยาหลายชนิดที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนสามารถนำมาใช้ในการป้องกันหรือรักษาโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากยาได้
4. รับประทานอาหารที่มีแคลเซียมและโปรตีนอย่างเพียงพอ ออกกำลังกายและได้รับแสงแดดอย่างสม่ำเสมอ และหลีกเลี่ยงปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดโรคกระดูกพรุน เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุราปริมาณมากเป็นประจำ
5. แม้ยาจะทำให้เกิดผลเสียต่อกระดูกจนนำไปสู่โรคกระดูกพรุนและเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก แต่ประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยาเพื่อรักษาความเจ็บป่วยมีมากกว่าความเสี่ยงเหล่านี้ ด้วยเหตุนี้จึงไม่ควรหยุดใช้ยาเองหรือกลัวจนไม่ยอมใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization – WHO criteria for diagnosis of osteoporosis. <http://www.4bonehealth.org/education/world-health-organization-criteria-diagnosis-osteoporosis/>. Accessed: March 1, 2021.
2. นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์. “FRAX® เครื่องมือประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก” กักับการใช้ประโยชน์ในโรคกระดูกพรุน. สารคลังข้อมูลยา 2560; 19(4):22-9.
3. นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์. ยารักษาโรคกระดูกพรุนกลุ่ม Bisphosphonates. สารคลังข้อมูลยา 2560; 19(1):15-32.
4. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C, editors. Bisphosphonates. In: Bisphosphonates in Medical Practice: Actions–Side Effects–Indications–Strategies. Berlin: Springer, 2007, pp. 33-70.

5. Blackie R. Diagnosis, assessment and management of osteoporosis. *Prescriber* 2020; 31:14-9.
6. Whitaker Elam RE, Diamond HS. Osteoporosis, updated: January 20, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/330598-overview>. Accessed: March 1, 2021.
7. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6:185-202.
8. Taqui M, Swamivelmanickam M, Mohathasim Billah A. Adverse drug reactions associated with drugs inducing osteoporosis. *Nat J Physiol Pharm Pharmacol* 2021. doi: 10.5455/njppp.2021.11.12367202020122020. Accessed: March 1, 2021.
9. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* 2018; 61:7-16.
10. Hayat S, Magrey MN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: insights for the clinician. *Cleve Clin J Med* 2020; 87:417-26.
11. Chandrasekaran V, Pasco JA, Stuart AL, Brennan-Olsen SL, Berk M, Hodge JM, *et al.* Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *BMC Musculoskelet Disord* 2021. doi: 10.1186/s12891-021-04042-w. Accessed: March 1, 2021.
12. Min YW, Lee YC, Kim K, Ryu S, Hong KS, Jeon HH, *et al.* Proton pump inhibitor use is associated with hip fracture development: a nationwide population-based cohort study. *Korean J Intern Med* 2020; 35:1084-93.
13. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, *et al.* Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37:2916-46.
14. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. doi: 10.1002/14651858.CD006033.pub4. Accessed: March 1, 2021.