



## รายงานวิจัย

“การประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรอง  
และการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน”

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ  
Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุน  
ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน

Economic evaluation of screening and treatment options  
for postmenopausal osteoporosis

ภญ.ปฤษฎิ์พร กิ่งแก้ว <sup>1</sup>	นักวิจัย
ศ.นพ.ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล <sup>2</sup>	นักวิจัย
น.ส.สุมาลัย สมภักดิ์ <sup>1</sup>	นักวิจัย
ภญ.ธนพร บุชบัวโล <sup>1</sup>	นักวิจัย
ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์ <sup>1</sup>	นักวิจัย

<sup>1</sup> โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

<sup>2</sup> ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## คำนำ

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่ทำให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง ส่งผลให้กระดูกหักเกิดขึ้นได้ง่ายแม้ได้รับแรงกระแทกที่ไม่รุนแรง การเกิดกระดูกหักพบบ่อยในผู้สูงอายุโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน การเกิดกระดูกหักในผู้สูงอายุโดยเฉพาะบริเวณสะโพก ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต คุณภาพชีวิต และส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจของครัวเรือน ปัจจุบันมีการคัดกรองโรคกระดูกพรุนที่หลากหลายประกอบกับมีรายการยาที่สามารถเพิ่มมวลกระดูกและป้องกันการเกิดกระดูกหักได้ อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้มีราคาแพง ดังนั้น เพื่อให้เกิดการจัดสรรงบประมาณของผู้บริหารกองทุนประกันสุขภาพที่มีอยู่อย่างจำกัดให้เกิดประโยชน์สูงสุด และไม่ก่อปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ รายงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน

คณะผู้วิจัย

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program หรือ HITAP) ขอขอบพระคุณสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) สำหรับทุนสนับสนุนการดำเนินงานวิจัยในครั้งนี้ และโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพได้รับการสนับสนุนจาก สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ภายใต้ทุนเมธีวิจัยอาวุโส (สกว.) เพื่อพัฒนาศักยภาพการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (RTA5580010) สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และ สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข อย่างไรก็ตามหน่วยงานผู้เป็นแหล่งทุนมิได้ให้การรับรองเนื้อหาและอาจมีนโยบายหรือความเห็นที่ไม่สอดคล้องกับความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในรายงานนี้

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ศ.นพ.บุญส่ง องค์กรพัฒน์กุล ผศ.ดร.ธนรรจน์ รัตนโชติพานิช และ ผศ.พญ.ฉัตรประอร งามอุโฆษ ที่ให้ข้อเสนอแนะและข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้ สุดท้ายนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและผู้แทนจากหน่วยงานภาคส่วนต่างๆ ที่ได้กล่าวถึง ณ ที่นี้ ในการเข้าร่วมการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัยและการประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ข้อเสนอแนะต่อรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น และกรุณาให้ข้อมูลรวมถึงข้อคิดเห็นอันเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยในครั้งนี้

คณะผู้วิจัย

## บทสรุปผู้บริหาร

**ที่มา:** โรคกระดูกพรุนเกิดจากการที่ความแข็งแรงของกระดูกลดลง อาจส่งผลให้เกิดกระดูกหักได้ในอนาคต ซึ่งไม่เพียงแต่จะส่งผลกระทบต่อชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่ยังส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจของครัวเรือน ปัจจุบันมีแนวทางการคัดกรองโรคและมีรายการยาที่หลากหลาย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจแก่ผู้บริหารกองทุนประกันสุขภาพ

**วิธีการศึกษา:** การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนด้วยยา สำหรับการคัดกรอง ศึกษาเปรียบเทียบแนวทางการคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนรวมทั้งวินิจฉัยเพื่อยืนยันโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงและให้การรักษาด้วยยาอย่างเป็นระบบเปรียบเทียบกับไม่มีการคัดกรองและรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา สำหรับการแนวทางการรักษาด้วยยา ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา 9 ตัว ได้แก่ ยา alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid, raloxifene, tibolone, vitamin K2, strontium ranelate และ teriparatide กับการให้แคลเซียมและวิตามินดี โดยจำแนกผลเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหัก (primary prevention) และเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention)

การศึกษาใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์โดยพิจารณามุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองในส่วนประสิทธิผลของยาได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมาน ข้อมูลต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ได้จากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลผู้ป่วยใน ของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ สำหรับข้อมูลผู้ป่วยนอกได้จากการทบทวนวรรณกรรม ราคายาได้จากราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข ส่วนต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ได้จากการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์โดยใช้เทคนิค Bootstrapping ทั้งนี้มูลค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ในอนาคตจะถูกปรับให้เป็นค่าปัจจุบัน (พ.ศ. 2555) โดยใช้อัตราลดร้อยละ 3 กำหนดเกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 120,000 บาท และทำการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี one-way sensitivity analysis และ probabilistic sensitivity analysis

**ผลการศึกษา:** ในการป้องกันการเกิดกระดูกหักพบว่า เมื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา alendronate, risedronate, raloxifene และ tibolone กับการให้แคลเซียมและวิตามินดี การรักษาด้วยยา alendronate ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคกระดูกพรุน (BMD T-score  $\leq$  -2.5) มีความคุ้มค่าในมุมมองทางสังคม โดยมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio หรือ ICER) เท่ากับ 113,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น คิดเป็นต้นทุนตลอดชีพที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 14,023 บาท และปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.124 ปี (45 วัน) ระดับความคุ้มค่าจะเพิ่มขึ้นเมื่อให้การรักษาที่อายุมากขึ้น หากพิจารณาราคายา alendronate จำแนกเป็นรูปแบบยาชื่อสามัญ (generic) และรูปแบบยาดั้งเดิม (original)

พบว่าเมื่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 85,000 บาท และ 242,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นตามลำดับ

สำหรับการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำด้วยยา alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid, tibolone, strontium ranelate และ teriparatide เปรียบเทียบกับการให้แคลเซียมและวิตามินดี พบว่าการรักษาด้วยยา alendronate ยังคงมีความคุ้มค่ามากที่สุดในมุมมองทางสังคม รองลงมาคือ zoledronic acid อย่างไรก็ตาม ณ ราคายาปัจจุบัน การรักษาด้วยยา alendronate จะมีความคุ้มค่าในผู้ที่เคยกระดูกหักอายุมากกว่า 70 ปี และมี BMD T-score  $\leq -4$  เท่านั้น ทั้งนี้การรักษาด้วยยาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคกระดูกพรุนจะมีความคุ้มค่าเมื่อยา alendronate และยา zoledronic acid ลดราคาจ็ร้อยละ 60 และร้อยละ 70 ตามลำดับ

การคัดกรองโรคกระดูกพรุนด้วยดัชนีคัดกรองความเสี่ยง Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asian (OSTA) หรือ Khon Kaen Osteoporosis Study Score (KKOS) พบว่ามีความคุ้มค่าเมื่อคัดกรองผู้หญิงอายุ 65 ปีขึ้นไป และการคัดกรองชนิดอื่นๆ จะมีความคุ้มค่าเมื่อคัดกรองผู้หญิงอายุ 70 ปีขึ้นไป หากเปรียบเทียบแต่ละแนวทางการคัดกรองพบว่า การคัดกรองด้วยดัชนีคัดกรองความเสี่ยง KKOS มีความคุ้มค่ามากที่สุด รองลงมาคือ ดัชนีคัดกรองความเสี่ยง OSTA, ดัชนีคัดกรองความเสี่ยง KKOS ร่วมกับการวัดกระดูกสันหลัง (Quantitative Ultrasound calcaneus measurement หรือ QUS), ดัชนีคัดกรองความเสี่ยง OSTA ร่วมกับ QUS และเครื่องมือประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักจากองค์การอนามัยโลก (FRAX<sup>®</sup>) ตามลำดับ

ผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา alendronate ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไป พบว่ามีภาระงบประมาณจากการรักษาด้วยยาเฉลี่ยปีละ 12,866 ล้านบาท (1.18 ล้านบาท) หากพิจารณาให้การรักษาในผู้ที่มี BMD T-score น้อยกว่า -2.5 ทุกราย อย่างไรก็ตามการประเมินการรักษาด้วยการวัดมวลกระดูกจากเครื่อง Dual energy X-ray absorptiometry ในทุกรายมีความเป็นไปได้ยาก ในทางปฏิบัติ หากพิจารณาแนวทางการรักษาจากแนวเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยแพทย์โรคกระดูกแห่งประเทศไทยและมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พบว่าในกรณีที่พิจารณาการใช้โอกาสเสี่ยงที่ระยะเวลา 10 ปี ของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 หรือโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 พบว่ามีภาระงบประมาณลดลงเหลือโดยเฉลี่ยปีละ 2,013 ล้านบาท (185,000 ราย) และ 4,330 ล้านบาท (398,000 ราย) ตามลำดับ

**ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย:** ณ ราคายาในปัจจุบัน การรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่ยังไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อนด้วยยา alendronate ซึ่งสามัญมีความคุ้มค่าในมุมมองทางสังคม อย่างไรก็ตาม ด้วยภาระงบประมาณต่อผู้บริหารกองทุนประกันสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก จึงควรมีการกำหนดเกณฑ์การรักษาในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหักเป็นลำดับแรกก่อน เพื่อเป็นการบริหารงบประมาณที่มีอยู่อย่างจำกัดให้เกิดประโยชน์ต่อประชาชนสูงสุดและไม่ก่อปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงินต่อกองทุนประกันสุขภาพ

## Executive summary

**Background:** Osteoporosis, a reduction in bone strength, is one of the most significant factors contributing to fractures, particularly in postmenopausal women. It affects not only patients' life expectancy and quality of life, but also household expenditure on healthcare costs. Various screening methods to identify the risk of developing osteoporosis and medications to reduce the risk of fractures among osteoporosis patients are currently available in the healthcare market. The objectives of this study were to assess the value for money and budget impact of the screening and treatment of postmenopausal osteoporosis. The results will be useful for decision makers and reimbursement policies in Thailand.

**Methods:** A cost-utility analysis and a budget impact analysis were conducted in order to compare screening and treatment modalities for postmenopausal osteoporosis. Various screening options and sequential confirmation of high-risk patients with osteoporosis were compared with 'no screening' option. Primary prevention and secondary prevention of osteoporotic fractures using alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid, raloxifene, tibolone, vitamin K2, strontium ranelate and teriparatide were compared with calcium and vitamin D.

Decision analytic models were constructed from both a provider's perspective and a societal perspective. The efficacy of osteoporosis drugs was obtained from systematic review and meta-analysis. The service costs and related household expenses were based on the Thai setting. All reported costs were adjusted to present values (2012); future costs and outcomes were discounted at a 3% rate per annum. The willingness-to-pay threshold was set at 120,000 Baht per quality-adjusted life-year (QALY) gained. One-way and probabilistic sensitivity analyses were used to incorporate the impact of parameter uncertainty.

**Results:** For primary prevention of osteoporotic fractures (alendronate, risedronate, raloxifene and tibolone), alendronate was found to be cost-effective when treating in women with osteoporosis aged 65 and above compared to the baseline. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 113,000 Baht per QALY gained, with an incremental cost of 14,023 Baht and incremental QALYs of 0.124 (45 days). The value-for-money of alendronate increases with age. When considering the generic version of alendronate, the ICER was 85,000 Baht per QALY gained while the original version of alendronate provides an ICER at 242,000 Baht per QALY gained.

For secondary prevention of osteoporotic fractures (alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid, tibolone, strontium ranelate and teriparatide), alendronate still provides better value-for-money compared to other medications. However, it is not cost-effective given the same age criteria (the price of alendronate should be reduced by 60% in order to meet the threshold). Alendronate will only be considered as a cost-effective option when treating women who have a BMD T-score  $\leq -4$  and are more than 70 years old. Zoledronic acid is the next best option for secondary prevention of osteoporotic fractures. Its price needs to be reduced by 70%, given the treatment for patients aged 65 and above with a BMD T-score  $\leq -2.5$ .

Screening for osteoporosis using clinical risk indexes, namely Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asian (OSTA) and Khon Kaen Osteoporosis study score (KKOS), were found to be cost-effective compared to the no-screening option when applied to women aged 65 years and above. Moreover, all screening strategies were cost-effective when applied to women aged 70 years and above. Screening using KKOS yielded the lowest ICER, followed by OSTA, KKOS and quantitative ultrasound calcaneus measurement (QUS), OSTA and QUS, and the WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX<sup>®</sup>), respectively.

The budget impact of alendronate for the prevention of osteoporotic fractures in women aged 65 years and above was 12,866 million Baht per annum (1.18 million patients treated). However, it is not feasible to identify those who need treatment using Dual energy X-ray absorptiometry in all case. Using one of the recommendations from the Royal College of Orthopaedic Surgeons of Thailand (RCOST) and the Thai Osteoporosis Foundation (TOPF), an estimate budget impact of 2,013 million Baht per annum (185,000 patients treated) and 4,330 million Baht per annum (398,000 patients treated) were calculated by applying the FRAX<sup>®</sup> 10-year probability of major osteoporotic fracture at 20% and 10-year probability of hip fracture at 3% as treatment cut-off points, respectively.

**Policy recommendations:** At current medication prices, providing generic alendronate as a treatment for postmenopausal osteoporosis in women aged 65 years and above without previous fractures was cost-effective when considered from the societal perspective. However, this policy results in a great impact on the budget of Thai health insurance schemes. Therefore, treatments for osteoporosis should be allocated to those with a higher risk of developing fractures to maintain the sustainability of the Thai healthcare system.



## สารบัญ

คำนำ.....	i
กิตติกรรมประกาศ.....	ii
บทสรุปผู้บริหาร.....	iii
Executive summary .....	v
1. บทนำ .....	1
1.1 ข้อมูลพื้นฐานของโรคระดูกพรุน .....	1
1.2 การตรวจคัดกรองและการวินิจฉัยโรคระดูกพรุน .....	2
1.3 การรักษาโรคระดูกพรุนด้วยยา .....	4
1.4 ความสำคัญของการประเมินความคุ้มค่า .....	5
2. วัตถุประสงค์การศึกษา.....	6
3. วิธีการศึกษา.....	6
3.1 รูปแบบการศึกษา .....	6
3.2 มุมมอง.....	7
3.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง .....	7
3.4 อัตราการปรับลด .....	7
3.5 การพัฒนาแบบจำลอง.....	8
3.6 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง.....	10
3.7 วิธีวิเคราะห์ข้อมูล.....	21
3.8 สมมติฐานสำคัญ.....	22
4. ผลการศึกษา .....	23
4.1 ผลการศึกษาประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหัก .....	23
4.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลและต้นทุนอรรถประโยชน์ .....	24
4.3 ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์.....	28
4.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของราคายา.....	32
4.5 ผลการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ.....	32

5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา.....	35
5.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ.....	35
5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น .....	35
5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา .....	36
5.4 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น.....	36
5.5 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต.....	37
6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย.....	37
7. ผลประโยชน์ทับซ้อน .....	37
8. เอกสารอ้างอิง .....	38
ภาคผนวกที่ 1 โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี .....	46
ภาคผนวกที่ 2 คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นจากฐานข้อมูล.....	48
ภาคผนวกที่ 3 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ .....	50
ภาคผนวกที่ 4 การศึกษาประสิทธิผลของเครื่องมือคัดกรองโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย .....	58

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 เกณฑ์การจำแนกความหนาแน่นของกระดูกตามค่า T-score .....	3
ตารางที่ 2 รายละเอียดการกำหนดกรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง .....	7
ตารางที่ 3 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ลดลงของการเกิดกระดูกสันหลังหักจำแนกตามอายุ .....	11
ตารางที่ 4 โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักในผู้หญิงอายุต่างๆ.....	11
ตารางที่ 5 โอกาสการเสียชีวิตภายหลังจากกระดูกสะโพกหักจำแนกตามอายุ.....	12
ตารางที่ 6 โอกาสการเสียชีวิตภายหลังจากกระดูกสันหลังหักจำแนกตามอายุ.....	13
ตารางที่ 7 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา.....	18
ตารางที่ 8 แสดงจำนวนประชากรเพศหญิง ความชุกของโรคกระดูกพรุนและจำนวนผู้หญิงที่เป็นโรคกระดูกพรุนจำแนกตามอายุ.....	22
ตารางที่ 9 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของยาแต่ละชนิดในการป้องกันกระดูกหัก .....	23
ตารางที่ 10 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่อายุ 65 ปี ด้วยยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี (มุมมองผู้ให้บริการ).....	24
ตารางที่ 11 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่อายุ 65 ปี ด้วยยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี (มุมมองทางสังคม).....	24
ตารางที่ 12 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดีในการเริ่มให้การรักษาที่อายุต่างๆ (มุมมองทางสังคม).....	25
ตารางที่ 13 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของของยา alendronate เปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดีในมุมมองสังคมที่อายุต่างๆ .....	25
ตารางที่ 14 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยกระดูกหักมาก่อนอายุ 65 ปี ด้วยยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี (มุมมองผู้ให้บริการ).....	26
ตารางที่ 15 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยกระดูกหักมาก่อนอายุ 65 ปี ด้วยยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี (มุมมองทางสังคม).....	27
ตารางที่ 16 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดีในการเริ่มให้การรักษาที่อายุต่างๆ (มุมมองทางสังคม).....	27
ตารางที่ 17 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการคัดกรองโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับไม่มีการคัดกรองและรักษาด้วยยา จำแนกตามการคัดกรองที่อายุต่างๆ (มุมมองทางสังคม).....	28

ตารางที่ 18 ประมาณการจำนวนผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนจากข้อมูลความชุกตามกลุ่มอายุ.....	32
ตารางที่ 19 ภาวะงบประมาณของการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน.....	32
ตารางที่ 20 ประมาณการจำนวนผู้หญิงที่ควรได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนจากเกณฑ์ โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20.....	33
ตารางที่ 21 ภาวะงบประมาณของการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20.....	33
ตารางที่ 22 ประมาณการจำนวนผู้หญิงที่ควรได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนจากเกณฑ์ โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพกที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3.....	33
ตารางที่ 23 ภาวะงบประมาณของการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพกที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3.....	34

## สารบัญรูปร่างภาพ

รูปที่ 1 ความชุกของโรคระดูกพรุนในผู้หญิงไทยอายุ 40 ปีขึ้นไป .....	2
รูปที่ 2 แบบจำลอง decision tree เปรียบเทียบแนวทางการคัดกรองโรคระดูกพรุน .....	9
รูปที่ 3 แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของผู้ป่วยโรคระดูกพรุน.....	9
รูปที่ 4 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักต่อประชากร 100,000 คนต่อปี .....	11
รูปที่ 5 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักต่อประชากร 100,000 คนต่อปี .....	12
รูปที่ 6 การคัดกรองวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ.....	16
รูปที่ 7 Tornado diagram แสดงผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี one-way sensitivity analysis.....	29
รูปที่ 8 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคระดูกพรุนในผู้หญิง วัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน เมื่อพิจารณาที่มุมมองผู้ให้บริการ.....	30
รูปที่ 9 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคระดูกพรุนในผู้หญิง วัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน เมื่อพิจารณาที่มุมมองทางสังคม.....	30
รูปที่ 10 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคระดูกพรุนในผู้หญิง วัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน เมื่อพิจารณาที่มุมมองผู้ให้บริการ.....	31
รูปที่ 11 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคระดูกพรุนในผู้หญิง วัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน เมื่อพิจารณาที่มุมมองทางสังคม .....	31

## 1. บทนำ

### 1.1 ข้อมูลพื้นฐานของโรคกระดูกพรุน

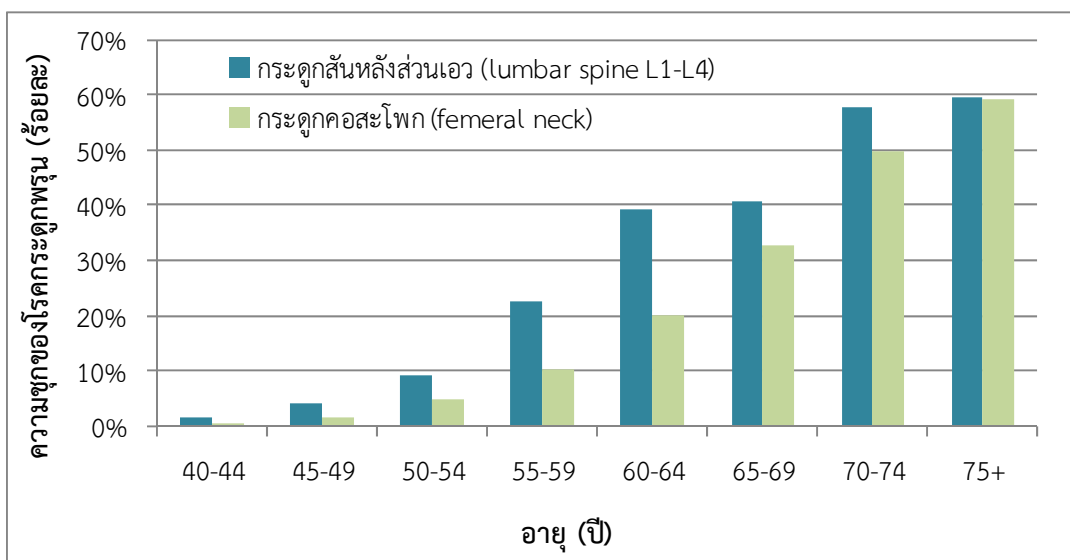
โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นโรคของกระดูกที่ความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) ลดลงซึ่งเกิดจากการที่ความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) และคุณภาพของกระดูก (bone quality) ลดลง โดยปกติร่างกายจะมีการสร้างมวลกระดูกตั้งแต่เด็กและจะสะสมเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จากการศึกษาในประชากรไทยพบว่ามวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) อยู่ในช่วงอายุประมาณ 30-34 ปี (1) ในสภาวะปกติคนเราจะมีกระบวนการสร้างกระดูก (bone formation) และกระบวนการสลายกระดูก (bone resorption) เกิดขึ้นตลอดเวลาและเป็นไปอย่างสมดุล จนกระทั่งอายุประมาณ 40-45 ปี กระบวนการสลายกระดูกจะมากกว่ากระบวนการสร้างกระดูก ส่งผลต่อสมดุลของมวลกระดูกภายในร่างกาย ซึ่งอัตราการสลายกระดูกนี้จะเพิ่มมากยิ่งขึ้นโดยเฉพาะในผู้หญิงที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน (postmenopausal women) และหากมวลกระดูกมีปริมาณน้อยกว่าเกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลกกำหนด<sup>1</sup> ซึ่งจะทำให้การเปรียบเทียบกับประชากรวัยหนุ่มสาวก็จะบ่งชี้ว่าบุคคลนั้นเป็นโรคกระดูกพรุน โดยทั่วไปโรคกระดูกพรุนพบได้บ่อยในสตรีวัยหมดประจำเดือน ทั้งนี้เนื่องจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนส่งผลต่อการเพิ่มการสลายกระดูก แต่ก็อาจพบบ้างในผู้ชายเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ชายที่อายุมากกว่า 70 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามอัตราการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ชายจะอยู่ที่ร้อยละ 1-2 ต่อปี ต่ำกว่าในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่อยู่ร้อยละ 3-5 ต่อปี นอกจากนี้ยังพบความชุกของโรคที่เพิ่มขึ้นตามอายุอีกด้วย จากการสำรวจความชุกของโรคกระดูกพรุนโดยการสุ่มตรวจผู้หญิงอายุ 40-80 ปี ในชุมชน จากตัวแทนของประเทศไทยจำนวน 6 จังหวัด ในปีพ.ศ. 2544 (1) พบว่า ความชุกของโรคกระดูกพรุนโดยปรับตามอายุ (age-adjusted prevalence) อยู่ที่ร้อยละ 19.8 สำหรับการวัดมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอว และร้อยละ 13.6 สำหรับการวัดมวลกระดูกบริเวณกระดูกคอสะโพก และความชุกของโรคกระดูกพรุนจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 1 อย่างไรก็ตามโรคกระดูกพรุนอาจเกิดได้จากสาเหตุอื่นๆ เช่น โรคทางต่อมไร้ท่อ โรคทางพันธุกรรม การใช้ยาสเตียรอยด์ เป็นต้น ซึ่งโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ นี้เรียกว่า โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis) แต่คนส่วนใหญ่จะเป็นชนิดที่ไม่มีโรคอื่นเป็นสาเหตุหรือเรียกว่าโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (primary osteoporosis) (2) ซึ่งพบในสตรีวัยหมดประจำเดือนและผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่

โรคกระดูกพรุนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดกระดูกหัก เนื่องจากมวลกระดูกที่ลดลงประกอบกับโครงสร้างภายในของกระดูกที่ผิดปกติ ส่งผลให้กระดูกสามารถหักแม้ได้รับแรงกระแทกที่ไม่รุนแรง เช่น การล้มจากระดับที่ไม่สูงกว่าการยืน จากรายงานการศึกษาอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักโดยกลุ่ม Asian Osteoporosis Study พบว่าผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหัก 162 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายและเพิ่มขึ้นเป็น 851 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายในผู้ที่มีอายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป

<sup>1</sup> ค่าความหนาแน่นกระดูกที่เท่ากับหรือต่ำกว่า 2.5 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจากค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นกระดูกในคนหนุ่มสาว (T-score  $\leq$  -2.5)

หากพิจารณาเฉพาะกลุ่มตัวอย่างเพศหญิงจะพบว่าอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น 269 ครั้งต่อประชากร 100,000 ราย ในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป และ 1,011 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายในผู้ที่มีอายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป (3)

ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนส่วนมากจะไม่มีอาการจนกว่าจะเกิดกระดูกหักจนส่งผลไปสู่ความเจ็บป่วยพิการ การลดลงของคุณภาพชีวิตและการเสียชีวิต จากการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย 250 รายก่อนและหลังกระดูกสะโพกหักพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 22 ไม่สามารถเดินได้ และร้อยละ 23 ต้องใช้รถเข็น (4) และจากการศึกษาอัตราการเสียชีวิตภายหลังเกิดกระดูกสะโพกหักโดยมีสาเหตุจากโรคกระดูกพรุนที่จังหวัดเชียงใหม่พบว่า อัตราการเสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 10 ร้อยละ 14 และร้อยละ 18 ภายหลังจากการเกิดกระดูกสะโพกหักในเดือนที่ 3 เดือนที่ 6 และ 1 ปี ตามลำดับ (5)



รูปที่ 1 ความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงไทยอายุ 40 ปีขึ้นไป (1)

## 1.2 การตรวจคัดกรองและการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน

ในปัจจุบันวิธีการวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) ถือเป็นวิธีที่ปลอดภัย มีความเที่ยงตรงและเชื่อถือได้ องค์การอนามัยโลกจึงแนะนำให้ใช้การวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง DXA เป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน (2, 6) โดยให้ใช้ค่าความหนาแน่นของกระดูกที่วัดได้เปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของกระดูกในประชากรวัยหนุ่มสาว โดยมีเกณฑ์การจำแนกความหนาแน่นของกระดูกตามค่า T-score แสดงดังตารางที่ 1 ทั้งนี้การใช้ค่า T-score ในการวินิจฉัยควรนำค่าอ้างอิงของกลุ่มประชากรที่เหมาะสมมาใช้ เนื่องจากค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกในวัยหนุ่มสาวมีความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติ ยกตัวอย่างเช่น การใช้ค่าอ้างอิงของคนผิวขาว (Caucasian) ในคนเอเชีย จะส่งผลให้มีการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนมากกว่าที่ควรจะเป็น ในปัจจุบันการวัดความหนาแน่นของกระดูกในคนไทยจะใช้ค่าอ้างอิงของชาวเอเชีย (1)

ตารางที่ 1 เกณฑ์การจำแนกความหนาแน่นของกระดูกตามค่า T-score (7)

สถานะ	ค่า T-score
ปกติ	T-score มากกว่าหรือเท่ากับ -1
ภาวะกระดูกบาง (osteopenia)	T-score ระหว่าง -1 และ -2.5
โรคกระดูกพรุน (osteoporosis)	T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5
โรคกระดูกพรุนรุนแรง (severe osteoporosis)	T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 และพบกระดูกหักจากความเปราะบาง (fragility fracture) อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง

ปัจจุบันเครื่อง DXA ในประเทศไทยยังมีไม่แพร่หลาย ส่วนใหญ่อยู่ตามโรงพยาบาลเอกชน โรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ นอกจากนี้ค่าใช้จ่ายในการตรวจยังค่อนข้างสูง ซึ่งจากการศึกษาของโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพที่ผ่านมาพบว่า การคัดกรองโรคกระดูกพรุนด้วยเครื่อง DXA ไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย หากจะนำมาใช้เป็นการคัดกรองในระดับประชากร (8) ดังนั้น การวัดความหนาแน่นกระดูกด้วยเครื่อง DXA เพื่อการวินิจฉัยและติดตามการรักษาจะมีความเหมาะสมมากกว่า อย่างไรก็ตามแม้การตรวจความหนาแน่นของกระดูกจะมีข้อจำกัดอยู่บ้างแต่ผลการตรวจยังคงเป็นปัจจัยที่บ่งบอกถึงความแข็งแรงของกระดูกและสามารถพยากรณ์ถึงความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักได้ดี เช่น ผู้หญิงอายุ 50 ปีที่มี T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 จะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิดกระดูกสะโพกหัก 6.1 เท่าของคนที่มีอายุเท่ากันที่ไม่มีโรคกระดูกพรุน (9) เป็นต้น

เนื่องจากโรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่ไม่มีอาการ การวินิจฉัยเมื่อมีกระดูกหักเกิดขึ้นจึงนับว่าล่าช้า ดังนั้น การค้นหาผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนและการรักษาโรคกระดูกพรุนตั้งแต่ระยะแรกจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักที่อาจตามมาในอนาคต ซึ่งในเชิงสาธารณสุข การคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ในปีพ.ศ. 2553 มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยฯ และราชวิทยาลัยออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย ได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน โดยมีคำแนะนำในเรื่องของการคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน ซึ่งมีทั้งการคัดกรองด้วยดัชนีความเสี่ยงทางคลินิก เช่น Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asian (OSTA) และ Khon Kaen Osteoporosis Study Score (KKOS) ซึ่งเป็นการคำนวณอย่างง่ายโดยใช้เพียงน้ำหนักและอายุในการประเมินความเสี่ยงการเกิดโรคกระดูกพรุน เพื่อเป็นการคัดกรองเบื้องต้นและตรวจยืนยันด้วยเครื่อง DXA ต่อไป อีกทั้งยังมีการวัดกระดูกสันหลังหรือ Quantitative Ultrasound calcaneus measurement (QUS) ร่วมกับการประเมินด้วยดัชนีความเสี่ยงทางคลินิกดังกล่าวอีกด้วย (10)

องค์การอนามัยโลกได้พัฒนาเครื่องมือคำนวณโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนที่เรียกว่า Fracture Risk Assessment Tool (FRAX<sup>®</sup>) เพื่อประเมินโอกาสเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพกหรือตำแหน่งสำคัญอื่นๆ ใน 10 ปีข้างหน้าในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ซึ่งปัจจัยที่ใช้ในการคำนวณ ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติเคยกระดูกหักมาก่อน ประวัติการเกิดกระดูกสะโพกหักในบิดาหรือมารดา ประวัติการ



สูญบุหรื ประวัติการใชัยากลูโคคอร์ติคอยด์เป็นระยะเวลาานาน ประวัติการเป็นข้ออักเสบูรุมตอยด์ ประวัติโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ การตี้มแอลกอฮอล์ที่มากกว่าการรับประทานในขนาดปกติ (มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หน่วยต่อวัน) และความหนาแน่นของกระดูก ซึ่งอาจใช้ผลการตรวจที่มีหน่วยเป็นกรัมต่อตารางเซนติเมตร ( $g/cm^2$ ) หรือใช้ค่า T-score อย่างไรก็ตาม โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่คำนวณได้จากเครื่องมือนี้จะจำเพาะเจาะจงกับเชื้อชาติ ซึ่งปัจจุบันข้อมูลพื้นฐานที่ใช้ในการประเมินปัจจัยเสี่ยงของประชากรไทยสามารถคำนวณได้ผ่านเว็บไซต์ [www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=57](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=57)

### 1.3 การรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา

ในปัจจุบัน นอกเหนือจากการได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริมแล้ว มียาหลายกลุ่มที่มีประสิทธิผลในการรักษาโรคกระดูกพรุน เช่น ยากลุ่ม bisphosphonate ยากลุ่ม Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) ยา tibolone และ calcitonin ซึ่งมีฤทธิ์ลดการสลายกระดูก (antireportive effect) ยา teriparatide ซึ่งมีฤทธิ์เพิ่มการสร้างกระดูก (anabolic effect) หรือยาที่ออกฤทธิ์ทั้งสองกลไก เช่น vitamin K2 และ strontium ranelate อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์สุดท้าย (final outcome) ของการรักษาโรคกระดูกพรุนไม่ควรจะพิจารณาจากความหนาแน่นของกระดูกที่เพิ่มขึ้นเท่านั้น แต่ควรพิจารณาจากอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่ลดลงด้วย ดังนั้นในการประเมินประสิทธิผลของยา จึงควรพิจารณาผลลัพธ์ทางคลินิกที่เป็นผลลัพธ์สุดท้าย คือ อุบัติการณ์ของกระดูกหักที่ลดลงมากกว่าความหนาแน่นของกระดูกที่เพิ่มขึ้น

ยาในกลุ่ม bisphosphonate มีผลทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้น เนื่องจากสามารถลดการสลายของกระดูกและลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักที่กระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และกระดูกตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่สันหลัง (nonvertebral fracture) ซึ่งยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ alendronate, risedronate, ibandronate และ zoledronic acid (2, 11) โดยรูปแบบยา alendronate ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ 10 มิลลิกรัมต่อเม็ด (รับประทานวันละครั้ง) และ 70 มิลลิกรัมต่อเม็ด (รับประทานสัปดาห์ละครั้ง) ซึ่งในปัจจุบันมียาชื่อสามัญ (generic) จำหน่ายในท้องตลาดแล้ว รูปแบบยา risedronate ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ 5 มิลลิกรัมต่อเม็ด (รับประทานวันละครั้ง) 35 มิลลิกรัมต่อเม็ด (รับประทานสัปดาห์ละครั้ง) และ 150 มิลลิกรัมต่อเม็ด (รับประทานเดือนละครั้ง) รูปแบบยา ibandronate ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ 150 มิลลิกรัมต่อเม็ด (รับประทานเดือนละครั้ง) รูปแบบยา zoledronic acid ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยสำหรับรักษาโรคกระดูกพรุน คือ 5 มิลลิกรัมต่อขวด (ฉีดทางหลอดเลือดดำปีละครั้ง) ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ที่อาจพบ คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร การอักเสบของหลอดเลือดดำที่อาจรุนแรงถึงขั้นมีเลือดออกในทางเดินอาหาร อาการไข้ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ เป็นต้น (2)

ยาในกลุ่ม SERMs ที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนคือ raloxifene ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกด้วยกลไกเช่นเดียวกับฮอร์โมนเอสโตรเจน การศึกษาพบว่าการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนด้วยยา raloxifene สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก และลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกสันหลังหัก (12) ผลข้างเคียงของยาที่พบได้บ่อยคือ อาการออกร้อน (hot flush) คลื่นไส้ ตะคริว และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ขา (deep vein thrombosis) เป็นต้น แต่ข้อดีของการใช้

ยากลุ่มนี้ในระยะยาวคือ ช่วยลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งเต้านมได้ (13) รูปแบบยา raloxifene ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ 60 มิลลิกรัมต่อเม็ด (รับประทานวันละครั้ง)

ยา tibolone เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator (STEAR) มีฤทธิ์เป็นทั้ง estrogenic, progestogenic และ androgenic (estrogenic, progestogenic, and androgenic activities) ส่งผลให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นโดยการกระตุ้น estrogen receptor ลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกสันหลังหักรวมถึงกระดูกตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่สันหลัง อีกทั้งช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมได้ ผลข้างเคียงของยาที่พบได้บ่อยจะคล้ายกับการได้รับฮอร์โมน เอสโตรเจนและโปรเจสติน อีกทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (14) รูปแบบยา tibolone ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ 2.5 มิลลิกรัมต่อเม็ด (รับประทานวันละครั้ง)

ยา teriparatide หรือ recombinant human parathyroid hormone 1-34 เป็นยาที่มีข้อบ่งชี้ในโรคกระดูกพรุนชนิดรุนแรง มีข้อแตกต่างจากยาอื่นที่กล่าวไว้เบื้องต้นคือออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูก (2) การศึกษาแบบสุ่มควบคุมในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนรุนแรงระบุว่า การใช้ยา teriparatide สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกอย่างมาก และลดการหักของกระดูกสันหลังและกระดูกที่ไม่ใช่สันหลังได้มากกว่าร้อยละ 50 ผลข้างเคียงของยาอาจพบระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นเล็กน้อยได้ (15) รูปแบบยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ ยาฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ในรูปแบบปากกาฉีด ยา โดยฉีดบริเวณต้นขาหรือหน้าท้องวันละครั้ง (20 mcg) ระยะเวลาในการใช้ยาไม่ควรนานเกิน 2 ปี

วิตามินเคที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนอยู่ในรูปของ vitamin K2 หรือ menatetrenone โดยออกฤทธิ์ในการสร้างกระดูกและยับยั้งการสลายกระดูก อาการข้างเคียงจากการใช้ยาได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย มีผื่นแพ้ขึ้นที่ผิวหนัง ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ เป็นต้น (16) รูปแบบยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ 15 มิลลิกรัมต่อแคปซูล (รับประทานวันละ 3 ครั้ง)

ยา strontium ranelate มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยออกฤทธิ์ในการสร้างกระดูกและยับยั้งการสลายกระดูก อาการข้างเคียงจากการใช้ยาได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ท้องเดิน อูจจาระเหลว ผื่นผิวหนัง เป็นต้น (17) รูปแบบยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ ยาชนิดผงสำหรับละลายน้ำรับประทาน ขนาด 2 กรัม (รับประทานวันละ 1 ซอง)

#### 1.4 ความสำคัญของการประเมินความคุ้มค่า

โรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาใหญ่ของหลายประเทศที่มีกลุ่มประชากรสูงอายุเพิ่มขึ้น เพราะนอกจากการเกิดกระดูกหักจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและครอบครัวโดยตรงแล้ว ยังส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจระดับประเทศในด้านค่าใช้จ่ายสำหรับการรักษาด้วย ประเทศสหรัฐอเมริการายงานว่าพบกระดูกหักที่เกิดจากโรคกระดูกพรุน 1.5 ล้านครั้งต่อปี และมีค่าใช้จ่ายโดยตรงประมาณ 18 ล้านเหรียญสหรัฐต่อปี (2, 18) สำหรับประเทศไทยรายงานอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนคือ 185 รายต่อประชากร 100,000 คนในชุมชน (19) ค่าใช้จ่ายกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุนนั้นพบว่า โดยเฉลี่ยมีค่าใช้จ่ายประมาณ 116,000 บาทใน 1 ปี

(20) จะเห็นได้ว่าภาระของประเทศในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้นั้นมีไม่น้อย คาดว่าในอนาคตปัญหาเรื่องการป้องกันกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนจะมีความสำคัญมากขึ้นเพราะอายุขัยเฉลี่ยของประชากรไทยเพิ่มสูงขึ้น และการมีระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้าที่ครอบคลุมการรักษาภาวะกระดูกหัก ดังนั้น การพิจารณาความคุ้มค่าของการคัดกรองและการป้องกันกระดูกหักในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน จึงมีความสำคัญ เพราะจะช่วยในการวางแผนสำหรับจัดสรรทรัพยากรที่เกี่ยวข้องซึ่งมีอยู่อย่างจำกัดให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด

ในปีพ.ศ. 2552 ได้มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนซึ่งพิจารณา 4 ตัว ได้แก่ ยา alendronate, risedronate, raloxifene และ calcitonin ชนิดพ่นจมูก ในขณะที่พบว่ายังไม่มียาตัวใดที่มีความคุ้มค่า ณ เกณฑ์ความพอใจจ่ายที่ 100,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีรายการยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนที่เพิ่มมากขึ้น ประกอบกับยา alendronate มียาชื่อสามัญขายในท้องตลาดแล้ว ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องประเมินความคุ้มค่าโดยให้ครอบคลุมรายการยาและมีการใช้ข้อมูลประสิทธิผลของยาที่เป็นปัจจุบัน เพื่อให้ข้อมูลการประเมินที่ทันสมัยและใช้ประกอบการพิจารณาของผู้กำหนดนโยบาย

## 2. วัตถุประสงค์การศึกษา

1. เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal osteoporosis)
2. เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน

## 3. วิธีการศึกษา

### 3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ด้วยวิธีการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ทั้ง decision tree และ Markov โดยแบบจำลอง decision tree เป็นแบบจำลองที่ทำการเปรียบเทียบแนวทางการคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและวินิจฉัยเพื่อตรวจยืนยันโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงอย่างเป็นระบบด้วยเครื่อง DXA สำหรับแบบจำลอง Markov เป็นแบบจำลองที่ใช้ในการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ของการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา 9 ตัว ได้แก่ ยา alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid, raloxifene, tibolone, vitamin K2, strontium ranelate และ teriparatide เปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี โดยกลุ่มประชากรสมมติ (hypothetical cohort) ที่ใช้ในแบบจำลองคือ สตรีวัยหมดประจำเดือนอายุ 50-85 ปี

### 3.2 มุมมอง

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ใช้ทั้งมุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม ดังนั้นต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์คือ ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (direct medical cost) ในกรณีที่ใช้มุมมองผู้ให้บริการ ยกตัวอย่างเช่น ค่ายา ต้นทุนในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ต้นทุนในการรักษาภาวะกระดูกหักชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นต้นทุนที่เกิดขึ้นจากผู้ให้บริการ และรวมต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ด้วยในกรณีที่พิจารณามุมมองทางสังคม ยกตัวอย่างเช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร การขาดรายได้จากการมารับบริการที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยและญาติ เป็นต้น สำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณใช้เพียงมุมมองผู้ให้บริการในการประมาณภาระทางการคลังของภาครัฐ

### 3.3 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

กรอบเวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์คือตลอดชีวิต (life time) ซึ่งเป็นการกำหนดให้เหตุการณ์ต่างๆ ในแบบจำลองวนเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองทั้งหมดเสียชีวิตลง ทั้งนี้การรักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบันยังไม่มีกำหนดระยะเวลาที่ชัดเจน แนวเวชปฏิบัติได้มีคำแนะนำว่าสามารถหยุดยาได้ที่ 5 ปี ยกเว้นยา teriparatide ที่มีคำแนะนำให้ใช้เป็นระยะเวลาเพียง 2 ปี ดังนั้นระยะเวลาในการได้ผลลัพธ์จากยาที่ทำให้โอกาสเกิดกระดูกหักลดลงจึงกำหนดให้มีค่าเท่ากับระยะเวลาในการรักษา ยกเว้นยาในกลุ่ม bisphosphonate ที่ประสิทธิผลครอบคลุมถึง 10 ปี เนื่องจากหลายการศึกษาาระบุถึงอัตราการเกิดกระดูกหักที่ไม่แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา 10 ปี กับกลุ่มที่ได้รับยาเพียง 5 ปี (21, 22) รายละเอียดดังตารางที่ 2 สำหรับกรอบเวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดเป็นระยะเวลา 5 ปี

ตารางที่ 2 รายละเอียดการกำหนดกรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

ยา	ต้นทุน: การรักษาด้วยยา	ผลลัพธ์: ลดโอกาสเกิดกระดูกหัก	ต้นทุนจากกระดูกหัก/ ปีชีวิต/คุณภาพชีวิต
Bisphosphonates	5 ปี	10 ปี	ตลอดชีวิต
Raloxifene, Tibolone, Vitamin K2, Strontium ranelate	5 ปี	5 ปี	ตลอดชีวิต
Teriparatide	2 ปี	2 ปี	ตลอดชีวิต

### 3.4 อัตราการปรับลด

จากแนวคิดทางเศรษฐศาสตร์ที่ว่าด้วยความพอใจในการบริโภคต่างเวลา (time preference) และต้นทุนค่าเสียโอกาสของทุน (opportunity cost of capital) ในกรณีที่ตัวแปรต้นทุนและผลลัพธ์เกิดขึ้นที่เวลาต่างกัน จึงมีความจำเป็นต้องปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบันด้วย “อัตราลด” (discount rate) จากสูตร

$$\text{การปรับมูลค่าปัจจุบัน} = \frac{\text{ต้นทุนหรือผลลัพธ์}}{(1+\text{อัตราลด})^t}$$

t; จำนวนปีที่แตกต่างจากปีฐาน (พ.ศ. 2555)

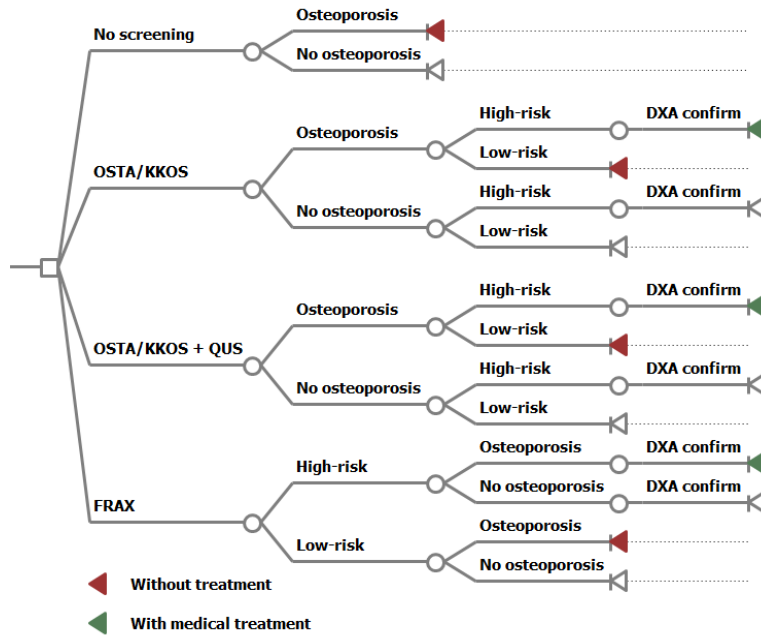
การศึกษานี้ใช้อัตราลดร้อยละ 3 ทั้งการปรับลดต้นทุนและผลลัพธ์ และวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ที่การใช้อัตราลดร้อยละ 0 และ 6 จากการแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (23)

### 3.5 การพัฒนาแบบจำลอง

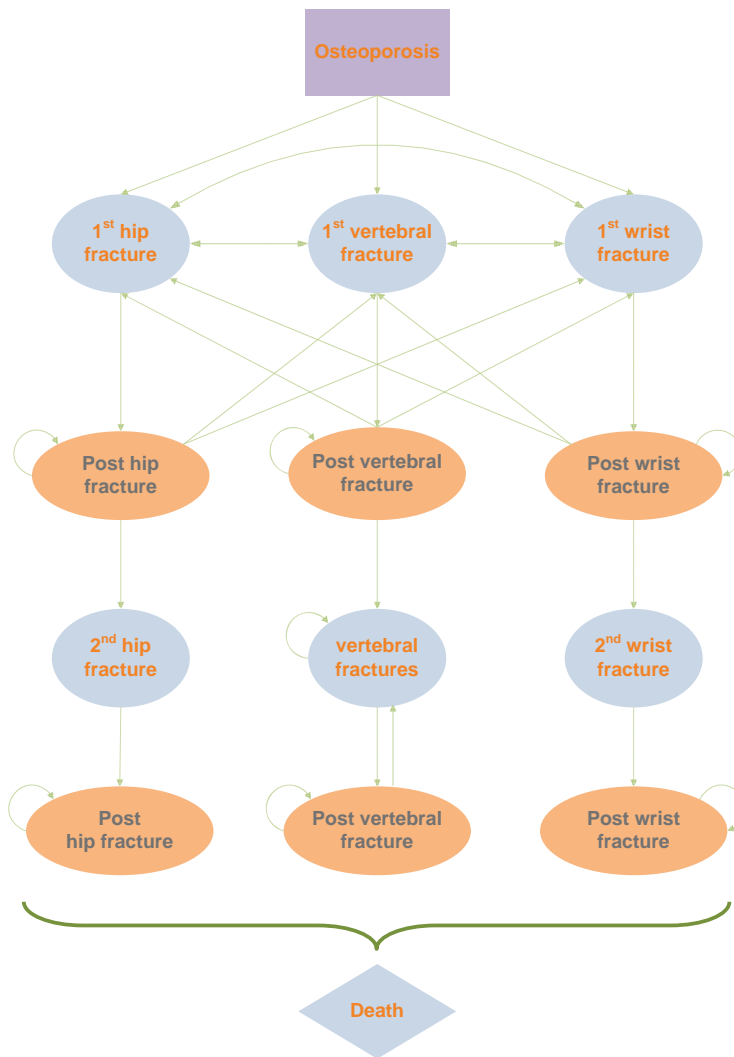
ในการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์จากการคัดกรองโรคกระดูกพรุน ใช้แบบจำลอง decision tree เพื่อจำลองเปรียบเทียบแนวทางการคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน พร้อมวินิจฉัยด้วยเครื่อง DXA เพื่อตรวจยืนยันโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงอย่างเป็นระบบ ซึ่งผู้ที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคกระดูกพรุนทั้งที่ตรวจพบหรือตรวจไม่พบ จะมีการดำเนินไปของโรคกระดูกพรุนทั้งกรณีที่ได้รับการรักษา (true positive) และไม่ได้รับการรักษา (false negative) (รูปที่ 2) แนวทางการคัดกรองโรคกระดูกพรุนที่พิจารณา มีดังนี้

- 1) การคัดกรองด้วยดัชนีความเสี่ยงทางคลินิก OSTA
- 2) การคัดกรองด้วยดัชนีความเสี่ยงทางคลินิก KKOS
- 3) การคัดกรองด้วยดัชนีความเสี่ยงทางคลินิก OSTA และ QUS
- 4) การคัดกรองด้วยดัชนีความเสี่ยงทางคลินิก KKOS และ QUS
- 5) การประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักด้วย FRAX<sup>®</sup>

แบบจำลอง Markov ที่ใช้ในการศึกษานี้ ดัดแปลงมาจากแบบจำลองอื่นๆ (8, 24-26) แบบจำลอง Markov เป็นการจำลองสถานะทางสุขภาพ (health state) ที่เกิดขึ้นในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ซึ่งได้แก่ สภาวะกระดูกสันหลังหัก (vertebral fractures) สภาวะภายหลังกระดูกสันหลังหัก (post vertebral fractures) สภาวะกระดูกสะโพกหัก (hip fractures) สภาวะภายหลังกระดูกสะโพกหัก (post hip fractures) สภาวะกระดูกข้อมือหัก (wrist fractures) สภาวะภายหลังกระดูกข้อมือหัก (post wrist fractures) โดยผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนสามารถเกิดโอกาสกระดูกหักต่างๆ และเกิดโอกาสเสียชีวิตทั้งจากกระดูกหักและจากสาเหตุอื่นๆ ดังแสดงอยู่ในรูปของลูกศรตามรูปที่ 3 โดยแบบจำลองนี้กำหนดให้ผู้ป่วยอยู่ในแต่ละสภาวะเป็นเวลา 1 ปี (cycle) และผู้ป่วยจะสามารถเกิดกระดูกสะโพกและกระดูกข้อมือหักได้เพียง 2 ครั้งตลอดชีวิต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสามารถเกิดกระดูกสันหลังหักได้มากกว่า 2 ครั้ง ในกรณีของผู้ป่วยที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน จะมีการดำเนินไปของโรคที่คล้ายกับแบบจำลองการดำเนินไปของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนเพียงแต่ผู้ป่วยจะเริ่มต้นที่สภาวะภายหลังกระดูกหักครั้งแรก



รูปที่ 2 แบบจำลอง decision tree เปรียบเทียบแนวทางการคัดกรองโรคกระดูกพรุน



รูปที่ 3 แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน

### 3.6 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองนี้ได้จากการประเมินความน่าเชื่อถือของข้อมูล ซึ่งนักวิจัยได้ให้ความสำคัญกับข้อมูลในประเทศไทยก่อน จากนั้นจึงเลือกข้อมูลในพื้นที่ภาคเอเชีย และหากไม่มีข้อมูลจากทั้งสองแหล่งจึงใช้ข้อมูลต่างประเทศเป็นลำดับต่อมา หากข้อมูลในประเทศมีคุณภาพไม่ดีพอ นักวิจัยจะเลือกใช้การทบทวนวรรณกรรมจากต่างประเทศ ทั้งนี้ นักวิจัยให้ความสำคัญของข้อมูลด้านต้นทุนซึ่งควรแสดงให้เห็นถึงสภาพความเป็นจริงของประเทศไทย รายละเอียดของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองพิจารณาดังตารางที่ 7

#### ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก

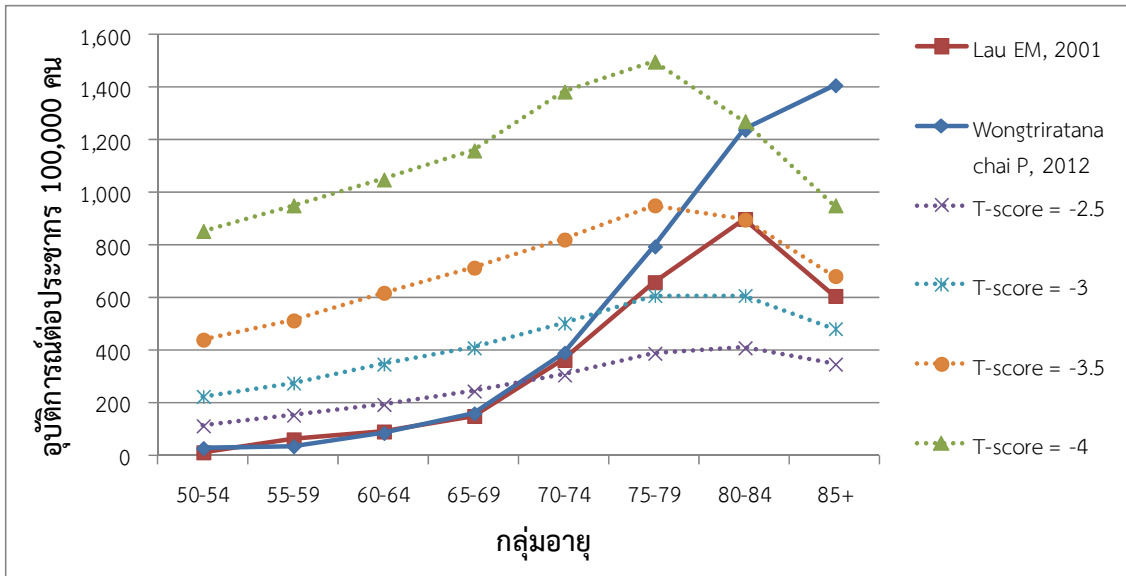
โอกาสเกิดกระดูกหักที่ใช้ในแบบจำลองนี้เป็นข้อมูลพื้นฐานที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ FRAX<sup>®</sup> ของคนไทย โดยกำหนดให้โอกาสเกิดกระดูกหักแปรผันตามอายุ มวลกระดูก และประวัติเคยเกิดกระดูกหักมาก่อน ซึ่งรายงานผลเป็นโอกาสเสี่ยงในช่วงเวลา 10 ปี ของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก (hip fracture) และที่สำคัญ (major osteoporosis fracture) ได้แก่ กระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก (clinical vertebral fracture) กระดูกสะโพก กระดูกแขนและกระดูกต้นแขนหัก รายละเอียดดังภาคผนวกที่ 1 และนักวิจัยได้คำนวณความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักในแต่ละปี (annual transitional probability of fractures) จากสูตร

$$r = -[\ln(1-p)]/t$$

โดยที่ r คือ อัตรา (rate); p คือ ความน่าจะเป็น (probability); และ t คือเวลา เพื่อแปลงค่าความน่าจะเป็นในช่วงระยะเวลา 10 ปี เป็นอัตราการเกิดกระดูกหักต่อปี และแปลงค่าอัตราการเกิดกระดูกหักต่อปี เป็นความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักใน 1 ปีจากสูตร

$$p = 1-\exp(-rt)$$

โอกาสการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ได้จากแบบจำลอง เมื่อนำมาเทียบกับการศึกษาในประเทศไทย (3, 27) พบว่าอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้นและค่า BMD T-score ที่ลดลง อย่างไรก็ตาม ที่อายุ 80 ปีขึ้นไป อุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักลดลง สอดคล้องกับการศึกษาของ Lau และคณะ แต่ต่างกับการศึกษาของ Wongstritanachai และคณะ ที่อุบัติการณ์สูงขึ้น รูปที่ 4 แสดงถึงอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักที่ได้จากแบบจำลองเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์จากการศึกษาในประเทศไทย



รูปที่ 4 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักต่อประชากร 100,000 คนต่อปี

สำหรับโอกาสการเกิดกระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก จะเป็นการคำนวณเพิ่มเติมโดยใช้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ลดลง (relative risk reduction) จำแนกตามอายุดังตารางที่ 3 ไปปรับโอกาสที่กระดูกในตำแหน่งสำคัญหัก ซึ่งได้จากการคำนวณ FRAX<sup>®</sup> (28) พร้อมทั้งปรับโอกาสเกิดกระดูกสันหลังหักชนิด morphometric จากข้อมูลการศึกษาอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักของ Jitapunkul และคณะ (29) ที่ระบุเกณฑ์การหักของผู้ป่วยจากฟิล์มเอกซเรย์ รูปที่ 5 แสดงอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักที่ได้จากแบบจำลองเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Jitapunkul และคณะ สำหรับโอกาสการเกิดกระดูกข้อมือหักเป็นการรายงานโอกาสการเกิดจำแนกตามอายุจากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น (30) แสดงดังตารางที่ 4

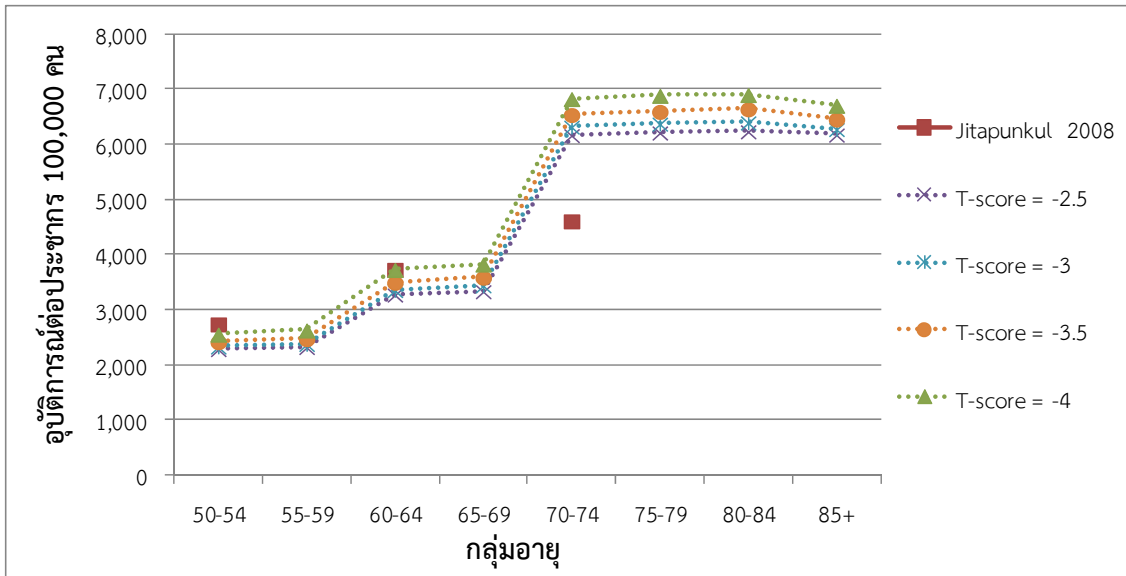
ตารางที่ 3 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ลดลงของการเกิดกระดูกสันหลังหักจำแนกตามอายุ

อายุ	ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ลดลงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก
50 ปี	0.660
60 ปี	0.590
70 ปี	0.520
80 ปี	0.460

ตารางที่ 4 โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักในผู้หญิงอายุต่างๆ

อายุ	โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักต่อปี
50-54 ปี	0.0018
55-59 ปี	0.0032
60-64 ปี	0.0033
65-69 ปี	0.0034
70-74 ปี	0.0036
75-79 ปี	0.0033
80-84 ปี	0.0038
85 ปีขึ้นไป	0.0042





รูปที่ 5 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของกระดูกสันหลังหักต่อประชากร 100,000 คนต่อปี

### โอกาสการเสียชีวิต

การเกิดกระดูกหักโดยเฉพาะกระดูกสะโพกส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น แบบจำลองนี้ใช้โอกาสการเสียชีวิตต่อปีภายหลังการเกิดกระดูกสะโพกหักจากการศึกษาอัตราการเสียชีวิตภายหลังการเกิดกระดูกสะโพกหักภายในระยะเวลา 10 ปี ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) โดยติดตามผู้ป่วยในจังหวัดเชียงใหม่จำนวน 367 ราย ที่กระดูกสะโพกหักโดยมีสาเหตุจากโรคกระดูกพรุน (5) จากการศึกษาดังกล่าวสามารถคำนวณโอกาสการเสียชีวิตภายในปีแรกและโอกาสการเสียชีวิตในปีถัดไปได้ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 โอกาสการเสียชีวิตหลังจากกระดูกสะโพกหักจำแนกตามอายุ

อายุ	โอกาสการเสียชีวิตภายในปีแรก	โอกาสการเสียชีวิตในปีถัดไป
50-59 ปี	0.0363	0.0334
60-69 ปี	0.1261	0.0334
70-79 ปี	0.2237	0.0381
80 ปี ขึ้นไป	0.3836	0.0492

โอกาสการเสียชีวิตต่อปีภายหลังจากการเกิดกระดูกสันหลังหัก ใช้ข้อมูลจาก National Claim Registry ของประเทศเกาหลีใต้ (31) เนื่องจากไม่พบการศึกษาอัตราการเสียชีวิตจากการเกิดกระดูกสันหลังหักจากโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย การศึกษาดังกล่าว รายงานอัตราการเสียชีวิตภายหลังการเกิดกระดูกสันหลังหัก โดยจำแนกตามกลุ่มอายุและระยะเวลาภายหลังการเกิดกระดูกหัก สามารถคำนวณโอกาสการเสียชีวิตภายในปีแรกและโอกาสการเสียชีวิตในปีถัดไปได้ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 โอกาสการเสียชีวิตภายหลังจากกระดูกสันหลังหักจำแนกตามอายุ

อายุ	โอกาสการเสียชีวิตภายในปีแรก	โอกาสการเสียชีวิตในปีถัดไป
50-54 ปี	0.0189	0.0047
55-59 ปี	0.0204	0.0075
60-64 ปี	0.0230	0.0099
65-69 ปี	0.0334	0.0139
70-74 ปี	0.0484	0.0238
75-79 ปี	0.0781	0.0411
80-84 ปี	0.1240	0.0629
85-89 ปี	0.1801	0.0930
90-94 ปี	0.2522	0.1417
95-100 ปี	0.3431	0.1507

โอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อนและผู้ป่วยที่กระดูกข้อมือหักหรือเคยหัก กำหนดให้มีโอกาสการเสียชีวิตเท่ากับโอกาสการเสียชีวิตของประชากรไทยทั่วไป ซึ่งเป็นโอกาสการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ ที่จำเพาะกับช่วงอายุ ซึ่งได้จากการศึกษาภาระโรคของประชากรไทยในปีพ.ศ. 2552 (32)

#### สมรรถภาพของเครื่องมือคัดกรอง

สมรรถภาพของเครื่องมือคัดกรองโรคกระดูกพรุนได้จากการทบทวนวรรณกรรมโดยใช้ฐานข้อมูล Medline ผ่าน Pubmed ซึ่งใช้คำสำคัญดังนี้ "Osteoporosis"[Mesh] AND "Sensitivity and Specificity"[Mesh] AND (thai OR thailand) จากการสืบค้นบทความวิจัย พบบทความที่เกี่ยวข้องจำนวน 19 เรื่อง เมื่อทำการทบทวนบทความและนิพนธ์ต้นฉบับพบว่ามีการศึกษา 10 เรื่องที่ระบุถึงค่าความไวและความจำเพาะของการคัดกรองโรคกระดูกพรุน (33-42) รายละเอียดการศึกษาดังภาคผนวกที่ 4 อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเพียง 1 เรื่องที่ครอบคลุมเครื่องมือคัดกรองที่หลากหลาย ซึ่งเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางในกลุ่มตัวอย่างเพศหญิงอายุ 38-85 ปี ในปีพ.ศ. 2550 โดยศึกษาถึงสมรรถภาพของดัชนีความเสี่ยงทางคลินิกและการวัดกระดูกสันหลัง QUS โดยใช้เครื่อง DXA เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน (38) สำหรับการนำแบบประเมินความเสี่ยง FRAX<sup>®</sup> มาใช้ในการประเมินผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนนี้ยังไม่มีการศึกษาถึงสมรรถภาพของเครื่องมือโดยตรง มีเพียงการศึกษาที่เป็นการศึกษาถึงสัดส่วนผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนเมื่อมีการจำแนกผู้ป่วยด้วยแบบประเมินความเสี่ยงเปรียบเทียบกับการใช้เครื่อง DXA (43) สำหรับการใช้อย่างตัด (cut-off point) ของโอกาสเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญภายใน 10 ปีข้างหน้าที่ร้อยละ 20 สามารถคำนวณหาความสามารถในการจำแนกผู้ให้ผลทดสอบบวก ค่าพยากรณ์บวกและค่าพยากรณ์ลบ ที่ขึ้นกับความชุกของโรคกระดูกพรุนจากสูตร (44)

โอกาสในการให้ผลทดสอบเป็นบวก (โอกาสที่คนที่มี FRAX<sup>®</sup> มากกว่าร้อยละ 20) เท่ากับ

$$= P(T + |D +)P(D +) + P(T + |D -)P(D -)$$

หรือเท่ากับ

$$= (SE \times p) + [(1 - SP) \times (1 - p)]$$

ค่าพยากรณ์บวก (โอกาสที่คนที่มี FRAX<sup>®</sup> มากกว่าร้อยละ 20 จะเป็นโรคกระดูกพรุน) เท่ากับ

$$= \frac{P(T + |D +)P(D +)}{P(T + |D +)P(D +) + P(T + |D -)P(D -)}$$

หรือเท่ากับ

$$= \frac{(SE \times p)}{(SE \times p) + [(1 - SP) \times (1 - p)]}$$

ค่าพยากรณ์ลบ (โอกาสที่คนที่มี FRAX<sup>®</sup> น้อยกว่าร้อยละ 20 จะไม่เป็นโรคกระดูกพรุน) เท่ากับ

$$= \frac{P(T - |D -)P(D -)}{P(T - |D -)P(D -) + P(T - |D +)P(D +)}$$

หรือเท่ากับ

$$= \frac{SP \times (1 - p)}{[SP \times (1 - p)] + [(1 - SE) \times p]}$$

โดยที่ SE คือ ค่าความไว SP คือ ค่าความจำเพาะ p คือ ค่าความชุก รายละเอียดค่าความชุกของโรคกระดูกพรุน ค่าความไวและความจำเพาะที่ใช้ในการประเมินนี้แสดงดังตารางที่ 7

### **ผลลัพธ์ทางสุขภาพ**

การวัดผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาโรคกระดูกพรุนในการศึกษานี้ เป็นการวัดผลลัพธ์ในรูปของค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิดกระดูกหักชนิดต่างๆ ในกลุ่มคนที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (หรือตัวเปรียบเทียบ) ซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) โดยใช้โปรแกรม Review Manager 5.1 ในการวิเคราะห์หาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดกระดูกหักจากการใช้ยาเปรียบเทียบกับยาหลอก

สำหรับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ นักวิจัยทำการสืบค้นวรรณกรรมจากฐานข้อมูล 3 แหล่งคือ Medline โดยผ่าน Pubmed, CENTRAL และ ISI web of science เมื่อวันที่ 5 ตุลาคม พ.ศ. 2555 โดยใช้คำสำคัญดังภาคผนวกที่ 2 จากการสืบค้นบทคัดย่องานวิจัยที่เกี่ยวข้องจนถึงวันที่ทำการสืบค้น พบบทคัดย่อที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 2,622 เรื่อง 1,909 เรื่อง และ 1,364 เรื่องจากฐานข้อมูล Medline, CENTRAL และ ISI web of science ตามลำดับ เมื่อทำการคัดเลือกบทคัดย่อที่ซ้ำกันออกเป็นจำนวน 2,230 เรื่อง เหลือ

บทความจำนวน 3,665 เรื่องเพื่อรับการพิจารณาและคัดเลือกโดยประเมินจากชื่อเรื่องและบทความที่มีความเกี่ยวข้องตามเกณฑ์ในการคัดเลือก (inclusion criteria) และคัดออก (exclusion criteria) ดังนี้

#### เกณฑ์คัดเลือก

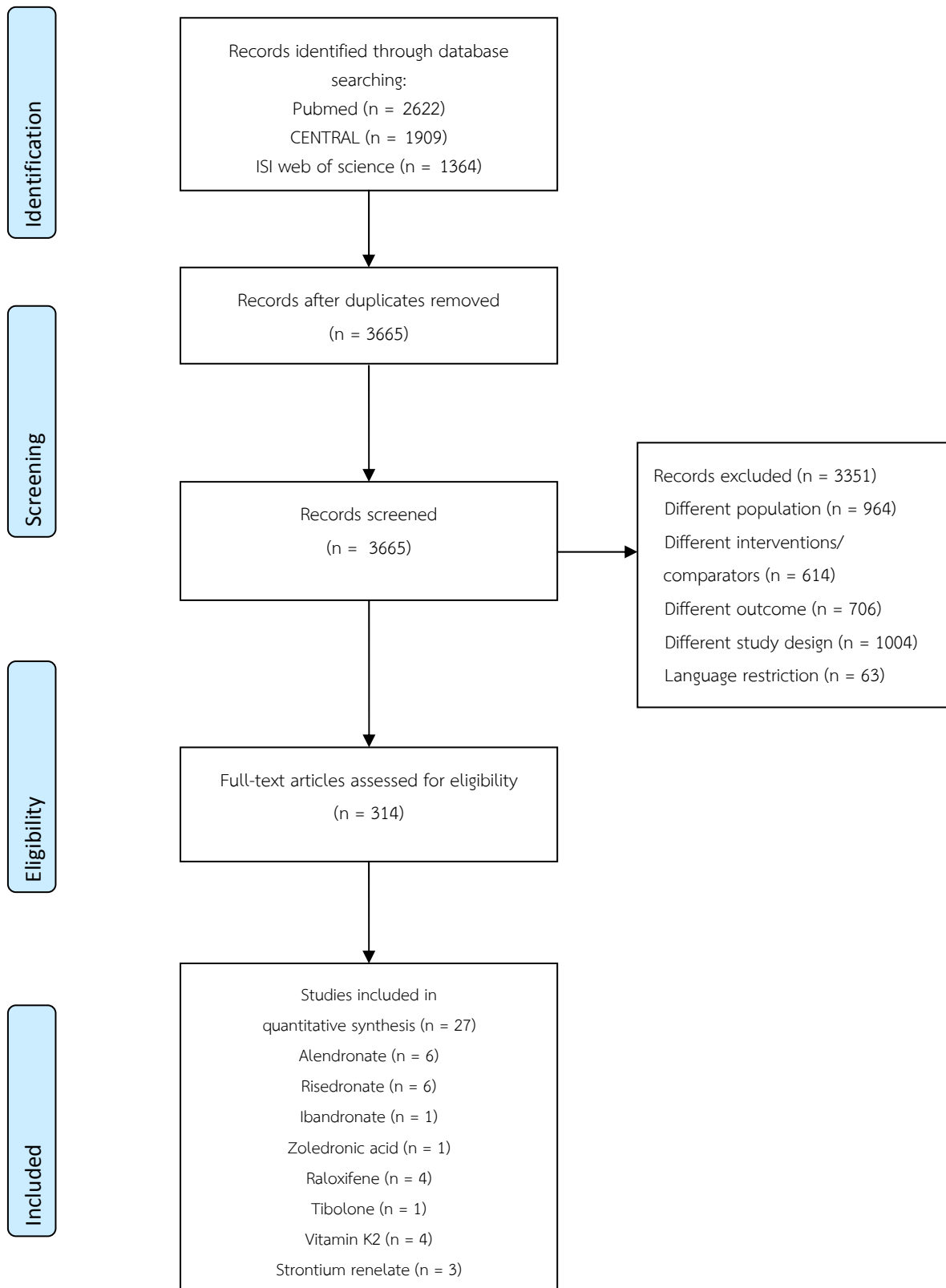
- 1) ประเภทของการศึกษา: Randomized Controlled Trials (RCTs) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบหรือการวิเคราะห์ห้กิมาน
- 2) ประเภทของกลุ่มประชากร: คนที่เป็นโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิหรือเคยกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน
- 3) ต้องเป็นการศึกษาวิจัยที่มีระยะเวลาในการศึกษาไม่น้อยกว่า 1 ปี
- 4) ผลลัพธ์ของการศึกษาต้องมีการรายงานถึงจำนวนคนที่เกิดกระดูกหักหรือการตาย

#### เกณฑ์คัดออก

- 1) งานวิจัยไม่มีนิพนธ์ต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
- 2) งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ
- 3) เป็นบทบรรณาธิการ จดหมายข่าว หรือรายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ไม่ได้เขียนเป็นภาษาอังกฤษ
- 4) ผลลัพธ์ของการศึกษาไม่มีการนำเสนอเป็นการหักของกระดูกเป็นหลักเช่นนำเสนอเป็น biomarkers

เมื่อพิจารณาโดยใช้เกณฑ์คัดเลือกและเกณฑ์คัดออก สามารถคัดเลือกบทความที่เกี่ยวข้องได้ 3,351 เรื่อง จากนั้นได้ทบทวนนิพนธ์ต้นฉบับของรายงานวิจัย 314 เรื่อง ซึ่งสามารถคัดนิพนธ์ต้นฉบับตามเกณฑ์คัดเลือกและคัดออก จนเหลือนิพนธ์ต้นฉบับจำนวน 27 เรื่อง เพื่อนำไปวิเคราะห์ห้กิมานต่อไป ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบแสดงดังรูปที่ 6

การวิเคราะห์ห้กิมานโดยใช้โปรแกรม Review Manager 5.1 และทำการประเมินแบบ direct comparison คือ เปรียบเทียบยาต่างๆ กับยาหลอก เพื่อหาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดกระดูกหัก โดยจำแนกตำแหน่งการเกิดกระดูกหักเป็น 3 กรณี คือ 1) กระดูกสะโพก 2) กระดูกสันหลังและ 3) กระดูกข้อมือ พร้อมทั้งจำแนกว่าผู้ป่วยเคยเกิดกระดูกหักมาก่อนหรือไม่ (baseline prevalent fracture) เพื่อให้ได้ประสิทธิผลของยาที่จำแนกตามการป้องกันปฐมภูมิ (primary prevention) คือ ป้องกันการเกิดกระดูกหักครั้งแรก และการป้องกันทุติยภูมิ (secondary prevention) คือ การป้องกันกระดูกหักครั้งต่อไป



รูปที่ 6 การคัดกรองวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

## ค่าอรรถประโยชน์

ค่าอรรถประโยชน์ของประชากรไทยทั่วไปได้จากการศึกษาของ Kimman และคณะ (45) ซึ่งเป็นการศึกษาค่าอรรถประโยชน์โดยใช้เครื่องมือ EQ-5D-3L จากกลุ่มตัวอย่างคนไทย เมื่อพิจารณาจากกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุมากกว่า 45 ปี จำนวน 2,966 คน พบว่ามีค่าอรรถประโยชน์เท่ากับ 0.834 ซึ่งค่าอรรถประโยชน์ดังกล่าวใช้เป็นค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน เนื่องจากหลายการศึกษาระบุว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ยังไม่เคยกระดูกหักนั้นไม่แตกต่างจากคนทั่วไป (46) สำหรับผู้ที่กระดูกหักชนิดต่างๆ จะใช้ค่าอรรถประโยชน์ของประชากรไทยทั่วไปปรับด้วยค่าตัวคูณค่าอ้างอิง (reference case multipliers) ที่ได้จากรวณกรรมที่ทบทวนโดย Peasgood และคณะ (46) เฉพาะกรณีผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักใช้ค่าอ้างอิงจากรวณกรรมที่ทบทวนโดย Hilgsmann และคณะ (47) เนื่องจากเป็นค่าอ้างอิงที่รวมทั้ง morphometric vertebral fractures และ clinical vertebral fractures รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 7

## ต้นทุนและการใช้ทรัพยากร

การศึกษานี้มีการพิจารณาทั้งมุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม ซึ่งต้นทุนและการใช้ทรัพยากรที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์ฐานข้อมูลในประเทศไทย รายละเอียดต้นทุนและการใช้ทรัพยากร แสดงดังตารางที่ 7

ข้อมูลต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ที่ไม่ใช่ค่ายา ได้แก่ ค่าหัตถการ ค่าบริการทางการแพทย์ ได้จากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ โดยวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่มารับบริการในปี พ.ศ. 2551-2553 แล้วปรับให้เป็นต้นทุนด้วยค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนต้นทุน-มูลค่าเรียกเก็บ (ratio of cost to charge) เท่ากับ 1.63 (48) ค่าบริการทางการแพทย์ในกรณีมารับบริการผู้ป่วยนอกได้จากโปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (รายละเอียดเพิ่มเติมที่ [www.hitap.net/costingmenu](http://www.hitap.net/costingmenu)) ค่ายาที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้จากการคำนวณราคาอ้างอิงจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข ปีพ.ศ. 2554 (49) สำหรับยาที่มีทั้งยาชื่อสามัญและยาดันแบบ จะนำราคาอ้างอิงซึ่งเป็นราคากลางที่โรงพยาบาลจัดซื้อรวมยาสามัญและยาดันแบบมาใช้ในการคำนวณพื้นฐาน (base case scenario) พร้อมทั้งวิเคราะห์แยกตามราคายาชื่อสามัญและยาดันแบบ

ข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในการศึกษานี้ ได้แก่ ค่าเดินทางและค่าอาหารที่ใช้ในการไปรับการรักษาของผู้ป่วย ค่าจ้างผู้ดูแล ค่าเสียเวลาจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care) อุปกรณ์อำนวยความสะดวก การปรับปรุงบ้าน โดยในส่วนค่าเดินทาง ค่าอาหาร และระยะเวลาที่ใช้ทั้งหมดในการรับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก อ้างอิงจากโปรแกรมรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (48) ส่วนต้นทุนทางตรงอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้จากการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วย (8) และทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี bootstrapping เพื่อจำลองจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะสุขภาพภายหลังจากกระดูกหักในปีแรกเท่านั้นที่จะมีค่าใช้จ่ายการซื้ออุปกรณ์การแพทย์และการปรับปรุงบ้าน ในส่วนของค่าเสียเวลาจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ ได้จากการนำระยะเวลาคูณกับค่าจ้างเฉลี่ยต่อชั่วโมง ซึ่งคำนวณจากค่าจ้างเฉลี่ยทั่วราชอาณาจักร พ.ศ. 2554 (50) ปรับให้เป็นรายได้ต่อชั่วโมงโดย

การคูณ 12 เดือน เพื่อให้เป็นรายได้ต่อปี แล้วทำการหารด้วย 52 สัปดาห์ต่อปี และเวลาทำงาน 48 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ สุดท้ายสำหรับต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับสภาวะกระดูกสันหลังหักและสภาวะภายหลังกระดูกสันหลังหัก จะเป็นการเฉลี่ยระหว่าง ต้นทุนที่เกิดจาก clinical vertebral fractures และ morphometric vertebral fractures ซึ่งต้นทุนที่เกิดจาก morphometric vertebral fractures จะมีค่าเท่ากับต้นทุนในสภาวะโรคกระดูกพรุน ทั้งนี้สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็น morphometric vertebral fractures และ clinical vertebral fractures ได้จากการรายงานของ Jitapunkul และคณะ (29) กรณีที่ต้นทุนที่กล่าวมาไม่ได้รายงานในปีพ.ศ. 2555 จะมีการปรับมูลค่าด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index) (51)

**ตารางที่ 7 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา**

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
<b>1. ความน่าจะเป็น</b>			
<i>ความชุกโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน</i>			
อายุ 40 - 44 ปี	0.0040 (0.0033)	เบต้า	(1)
อายุ 45 - 49 ปี	0.0160 (0.0061)	เบต้า	
อายุ 50 - 54 ปี	0.0490 (0.0115)	เบต้า	
อายุ 55 - 59 ปี	0.1030 (0.0314)	เบต้า	
อายุ 60 - 64 ปี	0.2010 (0.0492)	เบต้า	
อายุ 65 - 69 ปี	0.3260 (0.0209)	เบต้า	
อายุ 70 - 74 ปี	0.4960 (0.0207)	เบต้า	
อายุ 75 ปีขึ้นไป	0.5920 (0.0040)	เบต้า	
สัดส่วนของผู้ที่มี prevalent vertebral fractures	0.47 (0.06)	เบต้า	(29)
<i>โอกาสเกิดกระดูกสันหลังหักในผู้หญิง</i>			
อายุ 50 - 59 ปี	0.0216 (0.0071)	เบต้า	(29)
อายุ 60 - 69 ปี	0.0302 (0.0119)	เบต้า	
อายุ 70 ปีขึ้นไป	0.0571 (0.0509)	เบต้า	
<i>โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักในผู้หญิง</i>			
อายุ 50 - 54 ปี	0.0018	เบต้า	(30)
อายุ 55 - 59 ปี	0.0032	เบต้า	
อายุ 60 - 64 ปี	0.0033	เบต้า	
อายุ 65 - 69 ปี	0.0034	เบต้า	
อายุ 70 - 74 ปี	0.0036	เบต้า	
อายุ 75 - 79 ปี	0.0033	เบต้า	
อายุ 80 - 84 ปี	0.0038	เบต้า	
อายุ 85 ปีขึ้นไป	0.0042	เบต้า	

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
<b>สมรรถภาพของเครื่องมือคัดกรอง</b>			
ค่าความไวของ OSTA	0.711	เบต้า	(38)
ค่าความจำเพาะของ OSTA	0.721	เบต้า	
ค่าความไวของ KKOS	0.737	เบต้า	
ค่าความจำเพาะของ KKOS	0.744	เบต้า	
ค่าความไวของ OSTA และ QUS	0.773	เบต้า	
ค่าความจำเพาะของ OSTA และ QUS	0.928	เบต้า	
ค่าความไวของ KKOS และ QUS	0.810	เบต้า	
ค่าความจำเพาะของ KKOS และ QUS	0.935	เบต้า	
ค่าความไวของ FRAX <sup>®</sup> ที่จุดตัดร้อยละ 20 (กระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก)	0.188	เบต้า	(43)
ค่าความจำเพาะของ FRAX <sup>®</sup> ที่จุดตัดร้อยละ 20 (กระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก)	0.959	เบต้า	(43)
<b>2. ต้นทุนและการใช้ทรัพยากร</b>			
<b>2.1 ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์</b>			
<b>ค่ายา</b>			
ราคายา alendronate ต่อปี (บาท)	10,872		(49)
ราคายา risedronate ต่อปี (บาท)	16,646		
ราคายา ibandronate ต่อปี (บาท)	19,388		
ราคายา zoledronic acid ต่อปี (บาท)	16,585		
ราคายา raloxifene ต่อปี (บาท)	20,880		
ราคายา tibolone ต่อปี (บาท)	9,276		
ราคายา vitamin K2 ต่อปี (บาท)	13,357		
ราคายา strontium ranelate ต่อปี (บาท)	27,339		
ราคายา teriparatide ต่อปี (บาท)	231,120		
ราคาแคลเซียมต่อปี (บาท)	180		
ราคาวิตามินดีต่อปี (บาท)	38		
<b>ค่าบริการทางการแพทย์*</b>			
ต้นทุนการตรวจผู้ป่วยนอก (บาท)	291.04 (3.46)	ปกติ	(48)
ต้นทุนการตรวจผู้ป่วยใน (บาท)	1,247.32 (14.81)	ปกติ	(48)
ต้นทุนค่าบริการฉีดยา IV (บาท)	27.72 (0.33)	ปกติ	(48)
<b>ต้นทุนการตรวจคัดกรองและวินิจฉัย</b>			
ต้นทุนการตรวจคัดกรองด้วยดัชนีความเสี่ยงทางคลินิก (บาท)	291.04 (3.46)	ปกติ	(48)
ต้นทุนการตรวจคัดกรองด้วย QUS (บาท)	900.84 (90.08)	ปกติ	(48)
ต้นทุนการตรวจมวลกระดูกด้วยเครื่อง DXA 1 ตำแหน่ง (บาท)	1,385.91 (138.59)	ปกติ	(48)



ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
ต้นทุนการส่งต่อผู้ป่วย (บาท)	93.65 (21.40)	ปกติ	(48)
ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยกระดูกสันหลังหัก แผนกผู้ป่วยใน (บาท)	24,890 (1,955)	ปกติ	**
ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยกระดูกสะโพกหัก แผนกผู้ป่วยใน (บาท)	55,308 (1,970)	ปกติ	**
ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยกระดูกข้อมือหัก แผนกผู้ป่วยใน (บาท)	22,386 (1,638)	ปกติ	**
<b>2.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์*</b>			
ค่าเดินทางในการมารับการรักษาที่โรงพยาบาลต่อครั้ง (บาท)	146.40 (11.91)	แกมมา	(48)
ค่าอาหารในการมารับการรักษาที่โรงพยาบาลต่อครั้ง (บาท)	53.93 (5.49)	แกมมา	(48)
ค่าใช้จ่ายสำหรับการจ้างผู้ดูแลผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักต่อเดือน (บาท)	4,134.35 (1,343.06)	แกมมา	***
ค่าใช้จ่ายสำหรับการจ้างผู้ดูแลผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักต่อเดือน (บาท)	5,854.85 (905.38)	แกมมา	***
ค่าใช้จ่ายสำหรับซื้ออุปกรณ์ทางการแพทย์ของผู้ป่วยกระดูกสันหลังหัก (บาท)	2,364.05 (722.11)	แกมมา	***
ค่าใช้จ่ายสำหรับซื้ออุปกรณ์ทางการแพทย์ของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหัก (บาท)	3,796.46 (437.64)	แกมมา	***
ค่าใช้จ่ายสำหรับการปรับปรุงที่อยู่อาศัยของผู้ป่วยกระดูกสันหลังหัก (บาท)	3,296.53 (3,375.07)	แกมมา	***
ค่าใช้จ่ายสำหรับการปรับปรุงที่อยู่อาศัยของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหัก (บาท)	1,756.64 (2,255.94)	แกมมา	***
ระยะเวลาในการดูแลผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักที่บ้านต่อปี (ชั่วโมง)	125.34 (120.66)	แกมมา	***
ระยะเวลาในการดูแลผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักที่บ้านต่อปี (ชั่วโมง)	156.63 (184.52)	แกมมา	***
<b>2.3 การใช้ทรัพยากร</b>			
จำนวนการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยในโดยเฉลี่ย ภายใน 1 ปี กรณีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังหัก (ครั้ง)	1.04 (0.01)	ปกติ	**
จำนวนการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยในโดยเฉลี่ย ภายใน 1 ปี กรณีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพกหัก (ครั้ง)	1.03 (0.01)	ปกติ	**
จำนวนการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยในโดยเฉลี่ย ภายใน 1 ปี กรณีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่กระดูกข้อมือหัก (ครั้ง)	1.00 (0.00)	ปกติ	**
จำนวนการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกโดยเฉลี่ย ภายใน 1 ปี กรณีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (ครั้ง)	4.26 (0.50)	แกมมา	(52)
จำนวนการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกโดยเฉลี่ย ภายใน 1 ปี กรณีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังหัก (ครั้ง)	10.41 (1.47)	แกมมา	(52)
จำนวนการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกโดยเฉลี่ย ภายใน 1 ปี กรณีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพกหัก (ครั้ง)	7.14 (0.66)	แกมมา	(52)
จำนวนการมาโรงพยาบาลภายใน 6 เดือน ของผู้ป่วย	2.65 (0.28)	แกมมา	***

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน)	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
โรคกระดูกพรุนที่เคยกระดูกสะโพกหัก (ครั้ง)			
จำนวนการมาโรงพยาบาลภายใน 6 เดือน ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยกระดูกสันหลังหัก (ครั้ง)	2.37 (0.42)	แกมมา	***
<b>ต้นทุนเวลาของผู้ดูแล</b>			
ค่าจ้างเฉลี่ยต่อเดือน (บาท)	10,042.97 (528.84)	แกมมา	(50)
เวลาที่ใช้ทั้งหมดในการรับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก (นาที)	361.00 (7.91)	ปกติ	(48)
<b>3. ค่าอรรถประโยชน์</b>			
ค่าอรรถประโยชน์ของคนไทยทั่วไปอายุ 45 ปีขึ้นไป	0.834 (0.003)	เบต้า	(45)
ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักในปีแรก	0.860 (0.015)	เบต้า	(47)
ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักในปีถัดไป	0.965 (0.004)	เบต้า	(47)
ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักในปีแรก	0.700 (0.033)	เบต้า	(46)
ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักในปีถัดไป	0.800 (0.071)	เบต้า	(46)
ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกข้อมือหักในปีแรก	0.956 (0.036)	เบต้า	(46)

\*ปรับมูลค่าเป็นปีพ.ศ. 2555

\*\*วิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ

\*\*\*เก็บข้อมูลและวิเคราะห์ bootstrapping

### 3.7 วิธีวิเคราะห์ข้อมูล

#### 3.7.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนและจำนวนปีสุขภาวะจากการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยแคลเซียมและวิตามินดี โดยรายงานผลเป็นอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio หรือ ICER) เท่ากับ

$$\frac{\text{ต้นทุนของการรักษาด้วยยา} - \text{ต้นทุนของการให้แคลเซียมและวิตามินดี}}{\text{ปีสุขภาวะเมื่อรักษาด้วยยา} - \text{ปีสุขภาวะเมื่อให้แคลเซียมและวิตามินดี}}$$

#### 3.7.2 การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ข้อมูลที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์จึงมีความสำคัญต่อผลการศึกษา การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ที่เกิดจากความไม่แน่นอนของตัวแปรนำเข้าด้วยวิธี one-way sensitivity analysis ซึ่งทำการกำหนดความผันแปรที่ละเอียดจัญสำคัญให้อยู่ในช่วงที่เป็นไปได้ เพื่อหาขนาดและทิศทางของการเปลี่ยนแปลงผลการศึกษา และวิธี

probabilistic sensitivity analysis (PSA) ซึ่งทำการสุ่มคำนวณแบบ Monte Carlo simulation ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel<sup>®</sup> เป็นการจำลองโดยใช้ค่าตัวแปรทุกตัวในแบบจำลอง decision tree และ Markov และสุ่มค่าตัวแปรที่อยู่ในช่วงของรูปแบบการกระจายข้อมูลที่ได้กำหนดสมมติฐานไว้ ในกรณีที่ข้อมูลไม่มีการรายงานค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน จะกำหนดช่วงความแปรปรวนไว้ที่ร้อยละ 10 แล้วนำเสนอผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วย tornado graph และกราฟต้นทุนต่อประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curves) ซึ่งเป็นกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเต็มใจที่จะจ่ายต่อหนึ่งปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น (แกน X) และโอกาสที่ทางเลือกนั้นจะคุ้มค่า (แกน Y)

### 3.7.3 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

ผลกระทบด้านงบประมาณคำนวณจากการนำต้นทุนที่เกิดขึ้นในแต่ละรอบปีของแต่ละช่วงอายุคุณ กับจำนวนผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ซึ่งประมาณการได้จากการนำจำนวนประชากรหญิงในช่วงอายุต่างๆ (53) คูณด้วยความชุกของโรคกระดูกพรุนตามกลุ่มอายุ (1) รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 8 ซึ่งต้นทุนทั้งหมดพิจารณาจากมุมมองผู้ให้บริการและประมาณการงบประมาณจำนวน 5 ปี

**ตารางที่ 8 แสดงจำนวนประชากรเพศหญิง ความชุกของโรคกระดูกพรุนและจำนวนผู้หญิงที่เป็นโรคกระดูกพรุนจำแนกตามอายุ**

ช่วงอายุ	จำนวนประชากรเพศหญิง (คน)	ความชุกของโรคกระดูกพรุน (ร้อยละ)	จำนวนผู้หญิงที่เป็นโรคกระดูกพรุน (คน)
50 - 54 ปี	2,236,137	4.9	109,571
55 - 59 ปี	1,837,861	10.3	189,300
60 - 64 ปี	1,373,473	20.1	276,068
65 - 69 ปี	958,173	32.6	312,364
70 - 74 ปี	795,971	49.6	394,802
75 - 79 ปี	601,282	59.2	355,959
80 ปีขึ้นไป	362,335	59.2	214,502

### 3.8 สมมติฐานสำคัญ

- ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดกระดูกสะโพกหักและกระดูกข้อมือหักได้อย่างมากที่สุด 2 ครั้ง ตลอดชีวิต
- ความร่วมมือในการใช้ยา (adherence) เท่ากับร้อยละ 50 และกำหนดเฉพาะผู้ที่ได้รับยากลุ่ม bisphosphonate ชนิดรับประทาน ซึ่งหมายถึงการเลิกทานยาในเดือนที่ 3
- นอกเหนือจากต้นทุนการรักษาผู้ป่วยกระดูกข้อมือหักของแผนกผู้ป่วยใน ต้นทุนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยกระดูกข้อมือหักหรือเคยกระดูกข้อมือหัก และต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่มี morphometric vertebral fractures จะมีค่าเท่ากับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทั่วไป

## 4. ผลการศึกษา

### 4.1 ผลการศึกษาประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหัก

จากการศึกษาพบยา 4 ตัว ที่รายงานถึงประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยมีการหักมาก่อน ได้แก่ ยา alendronate, risedronate, raloxifene และ tibolone และมียา 7 ตัว ที่รายงานถึงประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักในกรณีที่ผู้ป่วยเคยมีการหักมาก่อน ได้แก่ ยา alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid, tibolone, strontium ranelate และ teriparatide จากการศึกษาพบว่าประสิทธิผลของ vitamin K2 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ดังนั้น กรณีที่ยาไม่มีประสิทธิผลในการรักษา ในแบบจำลองจะทำการให้ค่าประสิทธิผลเท่ากับ 1 คือ ไม่มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักชนิดนั้นๆ ประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหัก แสดงดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR [95%CI]) ของยาแต่ละชนิดในการป้องกันกระดูกหัก

การรักษาด้วยยา	การป้องกันกระดูกสะโพกหัก	การป้องกันกระดูกสันหลังหัก	การป้องกันกระดูกข้อมือหัก	อ้างอิง
Alendronate	1°: 0.79 [0.44-1.44] <i>N.S.</i>	1°: 0.55 [0.38-0.80]	0.68 [0.34-1.37]	(54-59)
	2°: 0.47 [0.25-0.89]	2°: 0.52 [0.41-0.67]	<i>N.S.</i>	
Risedronate	0.74 [0.59-0.94]	1°: 0.97 [0.42-2.25] <i>N.S.</i>	0.72 [0.57-0.90]	(60-65)
		2°: 0.61 [0.50-0.76]		
Ibandronate	-	1°: -	-	(66)
		2°: 0.51 [0.34-0.74]		
Zoledronic acid	0.59 [0.42-0.83]	1°: -	-	(11)
		2°: 0.30 [0.24-0.38]		
Raloxifene	-	1°: 0.53 [0.35-0.79]	-	(12, 67-69)
		2°: 0.78 [0.44-1.38] <i>N.S.</i>		
Tibolone	0.72 [0.32-1.61] <i>N.S.</i>	1°: 0.68 [0.47-0.98]	-	(14)
		2°: 0.42 [0.26-0.67]		
Vitamin K2	0.27 [0.03-2.38] <i>N.S.</i>	1°: 1.08 [0.79-1.48] <i>N.S.</i>	0.37 [0.06-2.40]	(16, 70-72)
		2°: 0.63 [0.37-1.08] <i>N.S.</i>		
Strontium ranelate	0.89 [0.67-1.18] <i>N.S.</i>	1°: -	0.98 [0.73-1.31]	(17, 73, 74)
		2°: 0.73 [0.63-0.85]		
Teriparatide	1°: - 2°: 0.50 [0.09-2.75] <i>N.S.</i>	1°: -	0.54 [0.21-1.35]	(15)
		2°: 0.31 [0.19-0.52]		

หมายเหตุ *N.S.* หมายถึง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, 1° หมายถึง การป้องกันปฐมภูมิ, 2° หมายถึง การป้องกันทุติยภูมิ

## 4.2 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลและต้นทุนอรรถประโยชน์

### การรักษากรณีไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน

กรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ต้นทุนตลอดชีพของการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอายุ 65 ปี (BMD T-score น้อยกว่า -2.5) ด้วยแคลเซียมและวิตามินดีเท่ากับ 31,139 บาท หากพิจารณาในมุมมองผู้ให้บริการ และ 148,666 บาท หากพิจารณาในมุมมองทางสังคม การรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยาจะมีต้นทุนการรักษาภาวะกระดูกหักที่ลดลงเมื่อพิจารณาจากทั้งมุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม (ตารางที่ 10 และ 11) แต่จะมีส่วนต่างของต้นทุนตลอดชีพ (incremental cost) ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งการรักษาด้วยยา alendronate จะมีส่วนต่างของต้นทุนตลอดชีพต่ำที่สุดและยา raloxifene จะมีส่วนต่างของต้นทุนตลอดชีพสูงที่สุด หากพิจารณาประสิทธิผลของยาจะพบว่า การรักษาด้วยยา alendronate จะเพิ่มปีชีวิตและปีสุขภาวะได้มากที่สุดและยา risedronate จะเพิ่มปีชีวิตและปีสุขภาวะได้น้อยที่สุด ดังนั้นยา alendronate จึงมีความคุ้มค่ามากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับการให้แคลเซียมและวิตามินดีเพียงอย่างเดียว โดยให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 203,000 บาทต่อปีสุขภาวะเมื่อพิจารณาจากมุมมองผู้ให้บริการ และเท่ากับ 113,000 บาทต่อปีสุขภาวะเมื่อพิจารณาจากมุมมองทางสังคม (รายละเอียดดังตารางที่ 10 และ 11)

ตารางที่ 10 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่อายุ 65 ปี ด้วยยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี (มุมมองผู้ให้บริการ)

ยา	ต้นทุนตลอดชีพ		ปีชีวิต	ปีสุขภาวะ	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม*	
	ค่ายา	การรักษา			บาทต่อปีชีวิต	บาทต่อปีสุขภาวะ
แคลเซียม+วิตามินดี	31,139		12.0829	9.8935	-	-
Alendronate	26,147	30,235	12.2112	10.0179	197,000	203,000
Risedronate	40,012	30,806	12.0928	9.9045	4,021,000	3,615,000
Raloxifene	95,221	30,526	12.1807	9.9895	967,000	986,000
Tibolone	42,289	30,706	12.1498	9.9589	626,000	640,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

ตารางที่ 11 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่อายุ 65 ปี ด้วยยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี (มุมมองทางสังคม)

ยา	ต้นทุนตลอดชีพ		ปีชีวิต	ปีสุขภาวะ	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม*	
	ค่ายา	การรักษา			บาทต่อปีชีวิต	บาทต่อปีสุขภาวะ
แคลเซียม+วิตามินดี	148,666		12.0829	9.8935	-	-
Alendronate	26,147	136,542	12.2112	10.0179	109,000	113,000
Risedronate	40,012	147,528	12.0928	9.9045	3,940,000	3,542,000
Raloxifene	95,221	138,075	12.1807	9.9895	865,000	882,000
Tibolone	42,289	141,509	12.1498	9.9589	526,000	537,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยาจะมีค่าลดลงตามอายุจนกระทั่งการรักษาที่อายุ 70 ปี อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาจะเพิ่มขึ้น (รายละเอียดดังตารางที่ 12) และหากพิจารณาว่า alendronate จำแนกตามราคายาต้นแบบและยาชื่อสามัญ จะพบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการใช้ยาต้นแบบสูงกว่ายาชื่อสามัญและสูงกว่าระดับความเต็มใจจ่ายที่ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น ในการรักษาทุกกลุ่มอายุ (รายละเอียดดังตารางที่ 13)

ตารางที่ 12 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี ในการเริ่มให้การรักษาที่อายุต่างๆ (มุมมองทางสังคม)

อายุ	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น)*			
	Alendronate	Risedronate	Raloxifene	Tibolone
50	217,000	5,983,000	1,174,000	707,000
55	185,000	4,832,000	1,220,000	741,000
60	165,000	4,294,000	868,000	520,000
65	113,000	3,542,000	882,000	537,000
70	81,000	2,780,000	448,000	263,000
75	103,000	2,634,000	455,000	272,000
80	130,000	3,168,000	478,000	290,000
85	136,000	4,117,000	434,000	266,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

ตารางที่ 13 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของของยา alendronate เปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดีในมุมมองสังคมที่อายุต่างๆ

อายุ	มุมมองผู้ให้บริการ*		มุมมองทางสังคม*	
	ยาต้นแบบ	ยาชื่อสามัญ	ยาต้นแบบ	ยาชื่อสามัญ
50	612,000	327,000	452,000	167,000
55	525,000	280,000	387,000	142,000
60	458,000	244,000	341,000	127,000
65	332,000	175,000	242,000	85,000
70	257,000	135,000	182,000	60,000
75	268,000	141,000	208,000	81,000
80	289,000	152,000	242,000	106,000
85	278,000	147,000	244,000	113,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

### การรักษากรณีที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน

กรณีผู้ป่วยเคยมีกระดูกหักมาก่อน ต้นทุนตลอดชีพของการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอายุ 65 ปี (BMD T-score น้อยกว่า -2.5) ด้วยแคลเซียมและวิตามินดีเท่ากับ 29,467 บาท หากพิจารณาในมุมมองผู้ให้บริการ และ 385,626 บาท หากพิจารณาในมุมมองทางสังคม การรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยาจะมีต้นทุนการรักษาภาวะกระดูกหักที่ลดลงเมื่อพิจารณาจากมุมมองผู้ให้บริการแต่จะไม่ลดลงเมื่อพิจารณาจากมุมมองทางสังคม และส่วนต่างของต้นทุนตลอดชีพจากการใช้ยาจะเพิ่มขึ้น ซึ่งการรักษาด้วยยา alendronate จะมีส่วนต่างของต้นทุนตลอดชีพที่ต่ำที่สุดและยา teriparatide จะมีส่วนต่างของต้นทุนตลอดชีพสูงที่สุด หากพิจารณาประสิทธิผลของยาจะพบว่าการรักษาด้วยยา zoledronic acid จะเพิ่มปีชีวิตและปีสุขภาวะได้มากที่สุดและยา strontium renelate จะเพิ่มปีชีวิตและปีสุขภาวะได้น้อยที่สุด

เมื่อเปรียบเทียบยาทั้ง 7 ตัว พบว่ายา zoledronic acid มีความคุ้มค่ามากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้แคลเซียมและวิตามินดีโดยให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 312,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่ เพิ่มขึ้น เมื่อพิจารณาจากมุมมองผู้ให้บริการ อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาจากมุมมองทางสังคม ยา alendronate ยังคงเป็นยาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด โดยให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 336,000 บาทต่อปีสุขภาวะ (รายละเอียดดังตารางที่ 14 และ 15)

ตารางที่ 14 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาวะ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในการรักษา ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยกระดูกหักมาก่อนอายุ 65 ปี ด้วยยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี (มุมมองผู้ให้บริการ)

ยา	ต้นทุนตลอดชีพ		ปีชีวิต	ปีสุขภาวะ	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม*	
	ค่ายา	การรักษา			บาทต่อปีชีวิต	บาทต่อปีสุขภาวะ
แคลเซียม+วิตามินดี	29,467		10.5079	8.0170	-	-
Alendronate	28,133	28,264	10.5954	8.1017	308,000	318,000
Risedronate	43,064	28,583	10.5703	8.0767	676,000	707,000
Ibandronate	50,157	28,713	10.5786	8.0826	699,000	754,000
Zoledronic acid	73,536	26,589	10.7466	8.2436	296,000	312,000
Tibolone	41,040	28,775	10.5747	8.0799	604,000	642,000
Strontium renelate	120,907	29,146	10.5386	8.0459	3,936,000	4,175,000
Teriparatide	448,205	29,050	10.5483	8.0553	11,102,000	11,693,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

ตารางที่ 15 ต้นทุนตลอดชีพ ปีชีวิต ปีสุขภาพ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในการรักษา ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยกระดูกหักมาก่อนอายุ 65 ปี ด้วยยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี (มุมมองทางสังคม)

ยา	ต้นทุนตลอดชีพ		ปีชีวิต	ปีสุขภาพ	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม*	
	ค่ายา	การรักษา			บาทต่อปีชีวิต	บาทต่อปีสุขภาพ
แคลเซียม+วิตามินดี	385,626		10.5079	8.0170	-	-
Alendronate	28,133	385,919	10.5954	8.1017	325,000	336,000
Risedronate	43,064	387,307	10.5703	8.0767	717,000	750,000
Ibandronate	50,157	388,324	10.5786	8.0826	748,000	806,000
Zoledronic acid	73,536	389,935	10.7466	8.2436	326,000	344,000
Tibolone	41,040	388,732	10.5747	8.0799	661,000	702,000
Strontium reneate	120,907	387,046	10.5386	8.0459	3,993,000	4,236,000
Teriparatide	448,205	387,648	10.5483	8.0553	11,162,000	11,757,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

หากเปรียบเทียบการเริ่มให้ยาที่อายุต่างๆ พบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษา ด้วยยาส่วนมากจะมีค่าลดลงตามอายุ โดยเฉพาะการรักษาที่อายุ 70 ปี จะมีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล ส่วนเพิ่มของการรักษาที่ลดลงเป็นสัดส่วนที่มากเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาที่อายุ 65 ปี (รายละเอียดดัง ตารางที่ 16)

ตารางที่ 16 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยาเปรียบเทียบกับแคลเซียมและวิตามินดี ในการ เริ่มให้การรักษาที่อายุต่างๆ (มุมมองทางสังคม)

อายุ	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น)*						
	Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zoledronic acid	Tibolone	Strontium reneate	Teriparatide
50	540,000	1,266,000	1,415,000	575,000	964,000	5,926,000	16,538,000
55	478,000	1,121,000	1,233,000	505,000	977,000	6,000,000	16,640,000
60	428,000	981,000	1,067,000	447,000	727,000	4,397,000	12,297,000
65	336,000	750,000	806,000	344,000	702,000	4,236,000	11,757,000
70	245,000	563,000	644,000	259,000	415,000	2,420,000	6,707,000
75	216,000	518,000	645,000	238,000	388,000	2,259,000	6,306,000
80	233,000	536,000	641,000	245,000	355,000	2,079,000	5,973,000
85	251,000	545,000	600,000	246,000	307,000	1,775,000	5,470,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)



ความคุ้มค่าของการรักษาจะแปรผันตามมวลกระดูกของผู้ป่วย ในกรณีที่ค่ามวลกระดูกยิ่งลดต่ำลง อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยาก็ต่ำลงเช่นเดียวกัน (มีความคุ้มค่ามากขึ้น) และหากพิจารณา alendronate จำแนกตามราคาขายชื่อสามัญ จะพบว่ามีความคุ้มค่าในการรักษาผู้ที่เคยกระดูกหัก อายุมากกว่า 70 ปี และมี BMD T-score  $\leq -4$  เท่านั้น ส่วนยา zoledronic acid ยังไม่มีความคุ้มค่า ที่ระดับความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น

### การคัดกรองโรคกระดูกพรุน

เมื่อเปรียบเทียบการคัดกรองด้วยแนวทางต่างๆ กับไม่มีการคัดกรองในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่า การคัดกรองด้วยดัชนีคัดกรองความเสี่ยง KKOS มีความคุ้มค่ามากที่สุด รองลงมาคือ ดัชนีคัดกรองความเสี่ยง OSTA ดัชนีคัดกรองความเสี่ยง KKOS ร่วมกับการวัดกระดูกสันหลัง (QUS) ดัชนีคัดกรองความเสี่ยง OSTA ร่วมกับ QUS และการประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักด้วยเครื่องมือประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักจากองค์การอนามัยโลก (FRAX<sup>®</sup>) ตามลำดับ และการคัดกรองโรคกระดูกพรุนด้วยดัชนีคัดกรองความเสี่ยง OSTA หรือ KKOS มีความคุ้มค่าเมื่อคัดกรองผู้หญิงอายุ 65 ปีขึ้นไป โดยมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ใกล้เคียงกัน และการคัดกรองชนิดอื่นๆ จะมีความคุ้มค่าเมื่อคัดกรองผู้หญิงอายุ 70-75 ปี (รายละเอียดดังตารางที่ 17)

ตารางที่ 17 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการคัดกรองโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับไม่มีการคัดกรองและรักษาด้วยยา จำแนกตามการคัดกรองที่อายุต่างๆ (มุมมองทางสังคม)

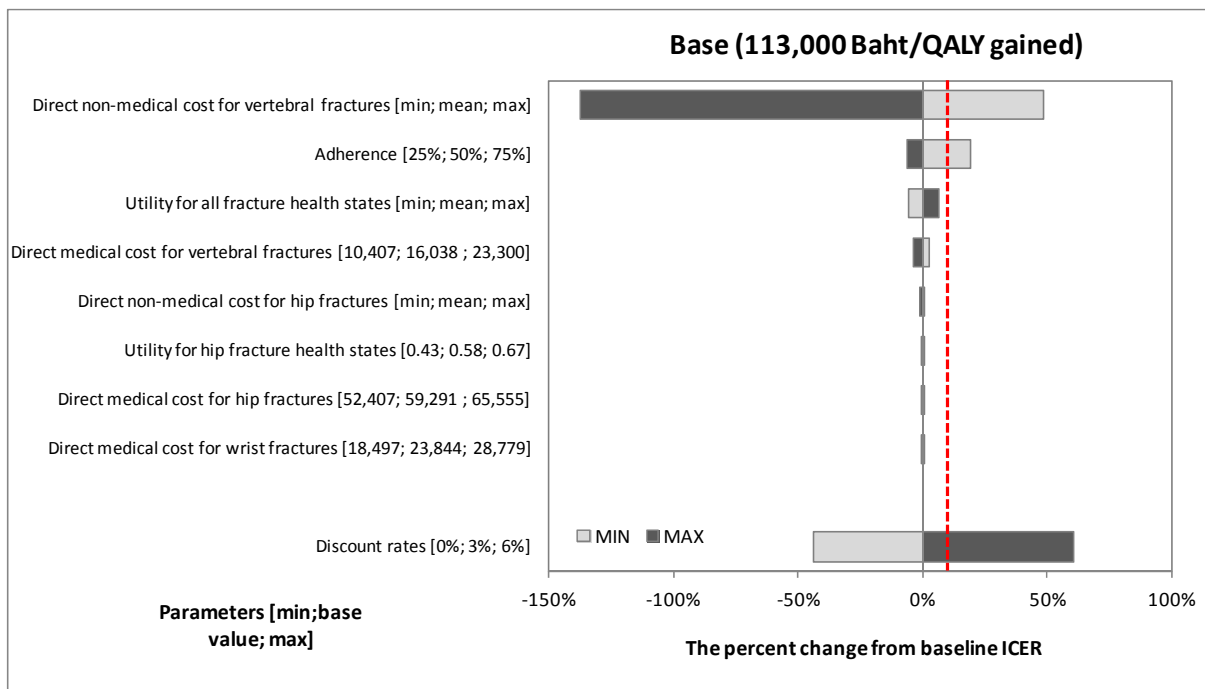
อายุ	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น)*				
	OSTA	KKOS	OSTA และ QUS	KKOS และ QUS	FRAX <sup>®</sup>
50	469,000	446,000	677,000	651,000	731,000
55	272,000	263,000	360,000	350,000	381,000
60	191,000	187,000	233,000	228,000	241,000
65	117,000	115,000	137,000	135,000	141,000
70	78,000	78,000	90,000	89,000	92,000
75	98,000	98,000	110,000	109,000	111,000
80	126,000	125,000	138,000	137,000	139,000
85	135,000	134,000	148,000	147,000	149,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

### 4.3 ผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์

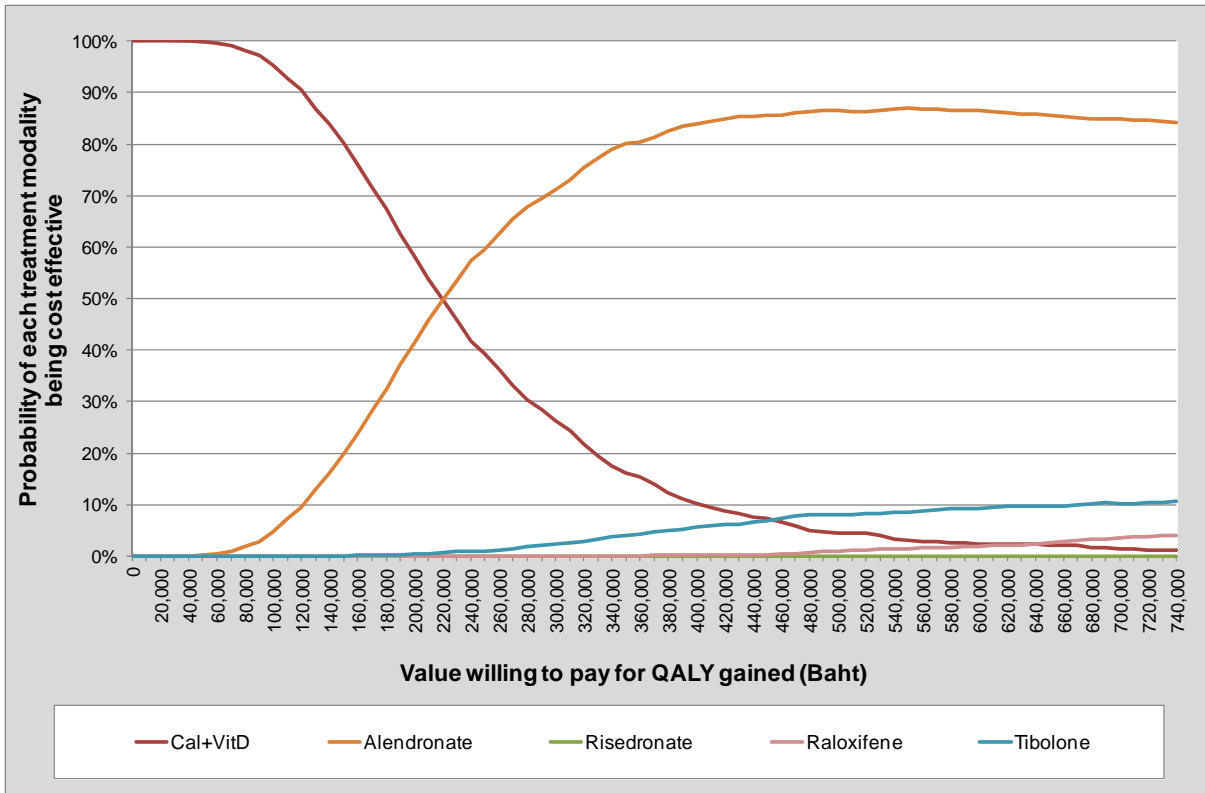
จากการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี one-way sensitivity analysis สำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา alendronate ในผู้หญิงที่อายุมากกว่า 65 ปี และมี BMD T-score  $\leq -2.5$  (base case scenario) พบว่า ตัวแปรที่ส่งผลให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก คือ ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในกรณีของผู้ป่วยที่เคยกระดูกสันหลังหักมาก่อน หากพิจารณาต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ที่ค่าน้อยที่สุดคือ 13,472 บาท ในปีแรกที่หัก และ 12,112 บาท ในปีต่อๆ ไป

พบว่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยา alendronate มีค่าเท่ากับ 168,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น ซึ่งมากกว่าเกณฑ์ความพอใจที่กำหนด อีกทั้งตัวแปรที่ทำให้ผลสรุปเปลี่ยนแปลงไปคือ ความร่วมมือในการใช้ยา หากความร่วมมือในการใช้ยาลดลงเหลือร้อยละ 25 อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยา alendronate มีค่าเท่ากับ 135,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (รูปที่ 7)

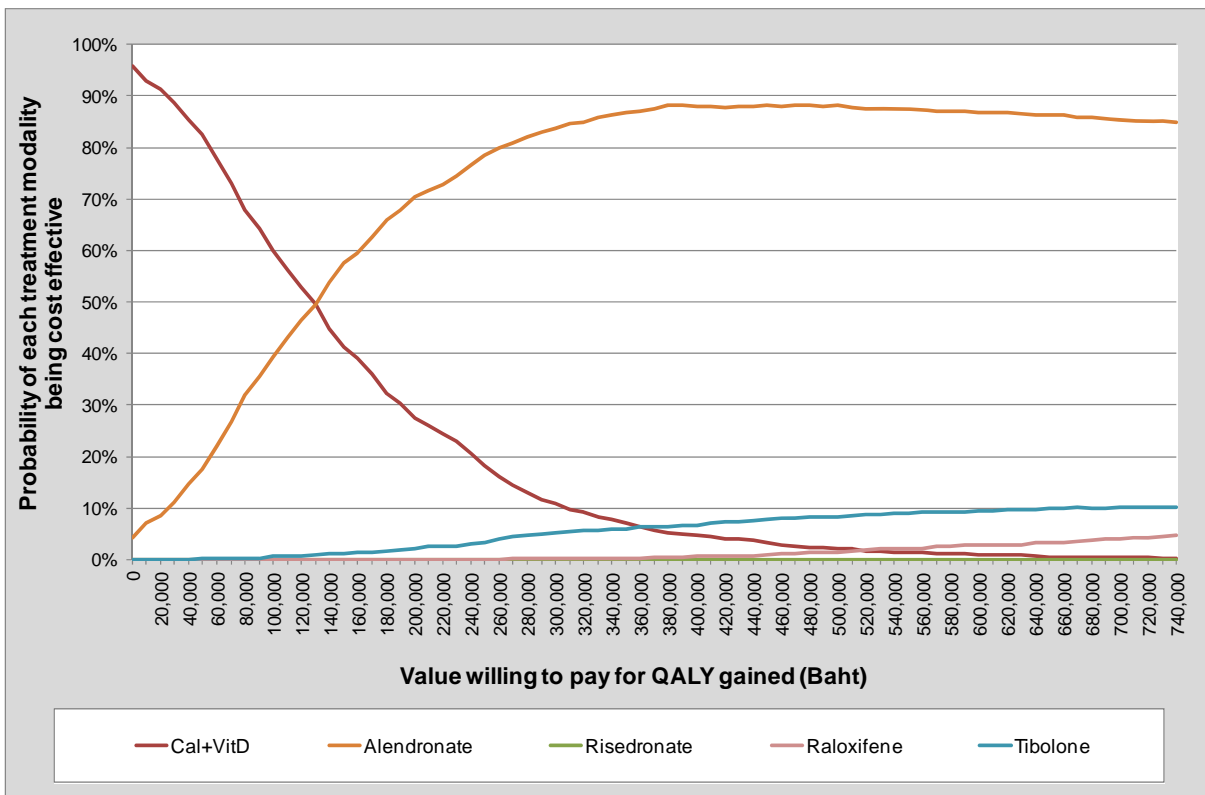


รูปที่ 7 Tornado diagram แสดงผลการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี one-way sensitivity analysis

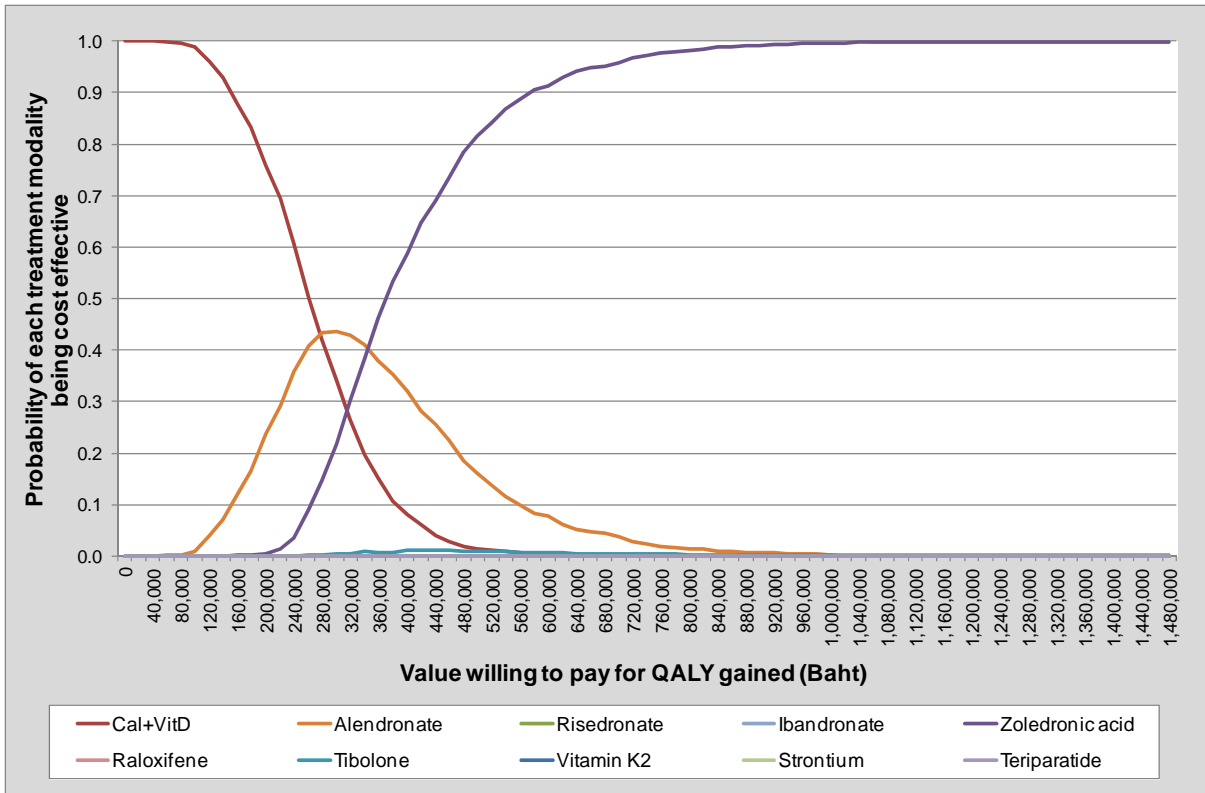
จากการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis พบว่า ณ ความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 120,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น การรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา alendronate ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อนอายุ 65 ปีขึ้นไป และมี BMD T-score  $\leq -2.5$  ไม่มีความคุ้มค่าเมื่อพิจารณาในมุมมองผู้ให้บริการ (โอกาสร้อยละ 91 ที่จะตัดสินใจถูกต้อง) และหากพิจารณาในมุมมองทางสังคมพบว่าการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวด้วยยา alendronate เป็นทางเลือกที่มีโอกาสคุ้มค่าเพียงร้อยละ 46 เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยแคลเซียมและวิตามินดี ซึ่งเป็นทางเลือกที่มีโอกาสคุ้มค่าร้อยละ 54 (รูปที่ 8 และรูปที่ 9) หากพิจารณาการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่เคยมีกระดูกหักมาก่อนจะพบว่า การรักษาด้วยแคลเซียมและวิตามินดีจะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดเมื่อพิจารณาจากทั้งมุมมองผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม (โอกาสร้อยละ 97-99 ที่จะตัดสินใจถูกต้อง) (รูปที่ 10 และรูปที่ 11)



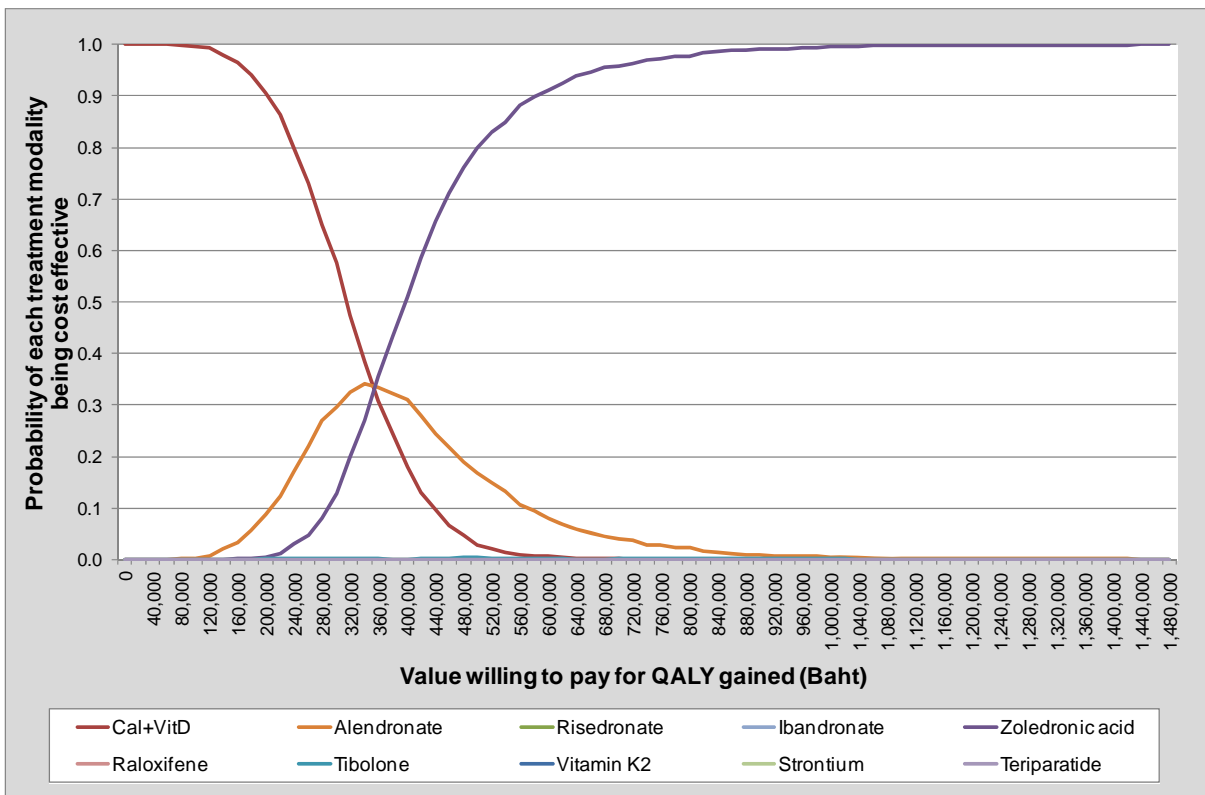
รูปที่ 8 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 65 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน เมื่อพิจารณาที่มุมมองผู้ให้บริการ



รูปที่ 9 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 65 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน เมื่อพิจารณาที่มุมมองทางสังคม



รูปที่ 10 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน เมื่อพิจารณาที่มุมมองผู้ให้บริการ



รูปที่ 11 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ของแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน เมื่อพิจารณาที่มุมมองทางสังคม

#### 4.4 ผลการวิเคราะห์ความไวของราคายา

การรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน จะยังไม่มีมูลค่าที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาพเท่ากับ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น ยกเว้นการรักษาด้วยยา alendronate ในผู้ที่อายุมากกว่า 70 ปี และมี BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -4 ดังนั้นราคายา alendronate และ zoledronic acid ควรลดราคาขายลจร้อยละ 60 และร้อยละ 70 ตามลำดับ หากใช้ในกรณีการรักษาผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี และมี BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5

#### 4.5 ผลการวิเคราะห์ผลกระทบต่อด้านงบประมาณ

หากพิจารณาให้ยา alendronate เพื่อรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน บรรจุอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ จะมีผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์รับยาโดยเฉลี่ยประมาณปีละ 1,183,000 ราย (1) และเกิดผลกระทบต่อด้านงบประมาณเฉลี่ยปีละ 12,866 ล้านบาทภายใน 5 ปีแรกของการรักษา ในกรณีที่ให้การรักษาที่อายุ 65 ปีขึ้นไป สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ควรได้รับยาและภาระงบประมาณจะลดลงไปตามอายุที่เริ่มให้การรักษาที่เพิ่มขึ้น (รายละเอียดดังตารางที่ 18 และตารางที่ 19)

ตารางที่ 18 ประมาณการจำนวนผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนจากข้อมูลความชุกตามกลุ่มอายุ

อายุที่เริ่มให้ยา	จำนวนผู้ป่วย* (คน)					เฉลี่ย
	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	
65 ปีขึ้นไป	1,278,000	1,231,000	1,183,000	1,136,000	1,090,000	1,183,000
70 ปีขึ้นไป	965,000	924,000	881,000	840,000	799,000	882,000
75 ปีขึ้นไป	570,000	539,000	508,000	477,000	448,000	509,000
80 ปีขึ้นไป	215,000	199,000	183,000	169,000	155,000	184,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

ตารางที่ 19 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน

อายุที่เริ่มให้ยา	ภาระงบประมาณ (ล้านบาท)					เฉลี่ย
	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	
65 ปีขึ้นไป	13,890	13,383	12,859	12,348	11,851	12,866
70 ปีขึ้นไป	10,494	10,044	9,579	9,127	8,689	9,587
75 ปีขึ้นไป	6,202	5,865	5,520	5,188	4,870	5,529
80 ปีขึ้นไป	2,332	2,164	1,995	1,834	1,684	2,002

หากพิจารณาให้ยา alendronate เพื่อรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนอายุ 65 ปีขึ้นไปด้วยเกณฑ์เพิ่มเติม เช่น การประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักด้วย FRAX<sup>®</sup> มาประกอบการพิจารณาสั่งจ่าย

ในกรณีกำหนดให้ผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 พบว่าร้อยละ 7.3 ของหญิงไทย (43) มีโอกาสเกิดกระดูกหักมากกว่าเกณฑ์ดังกล่าว ดังนั้น จะมีผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์รับยาโดยเฉลี่ยประมาณปีละ 185,000 ราย และเกิดผลกระทบด้านงบประมาณเฉลี่ยปีละ 2,013 ล้านบาทภายใน 5 ปีแรกของการรักษา (รายละเอียดดังตารางที่ 20 และตารางที่ 21) และหากพิจารณาการใช้โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพกที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 พบว่าร้อยละ 15.7 ของหญิงไทยอยู่ในเกณฑ์รับยาโดยเฉลี่ยประมาณปีละ 398,000 ราย และเกิดผลกระทบด้านงบประมาณเฉลี่ยปีละ 4,330 ล้านบาทภายใน 5 ปีแรกของการรักษา (รายละเอียดดังตารางที่ 22 และตารางที่ 23)

ตารางที่ 20 ประมาณการจำนวนผู้หญิงที่ควรได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนจากเกณฑ์ โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20

อายุที่เริ่มให้ยา	จำนวนผู้ป่วย* (คน)					เฉลี่ย
	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	
65 ปีขึ้นไป	198,000	192,000	185,000	179,000	172,000	185,000
70 ปีขึ้นไป	128,000	123,000	118,000	112,000	107,000	118,000
75 ปีขึ้นไป	70,000	67,000	63,000	59,000	55,000	63,000
80 ปีขึ้นไป	26,000	25,000	23,000	21,000	19,000	23,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

ตารางที่ 21 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20

อายุที่เริ่มให้ยา	ภาระงบประมาณ (ล้านบาท)					เฉลี่ย
	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	
65 ปีขึ้นไป	2,157	2,086	2,013	1,941	1,871	2,013
70 ปีขึ้นไป	1,396	1,338	1,278	1,220	1,163	1,279
75 ปีขึ้นไป	765	723	681	640	600	682
80 ปีขึ้นไป	288	267	246	226	208	247

ตารางที่ 22 ประมาณการจำนวนผู้หญิงที่ควรได้รับการรักษาโรคกระดูกพรุนจากเกณฑ์ โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพกระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3

อายุที่เริ่มให้ยา	จำนวนผู้ป่วย* (คน)					เฉลี่ย
	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	
65 ปีขึ้นไป	427,000	413,000	398,000	384,000	370,000	398,000
70 ปีขึ้นไป	276,000	265,000	253,000	241,000	230,000	253,000
75 ปีขึ้นไป	151,000	143,000	135,000	127,000	119,000	135,000
80 ปีขึ้นไป	57,000	53,000	49,000	45,000	41,000	49,000

\* ได้ปรับตัวเลขให้ใกล้เคียงหลักพัน (1,000)

ตารางที่ 23 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพกที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3

อายุที่เริ่มให้ยา	ภาระงบประมาณ (ล้านบาท)					เฉลี่ย
	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	
65 ปีขึ้นไป	4,639	4,486	4,328	4,174	4,023	4,330
70 ปีขึ้นไป	3,003	2,878	2,749	2,623	2,500	2,751
75 ปีขึ้นไป	1,645	1,555	1,464	1,376	1,291	1,466
80 ปีขึ้นไป	618	574	529	487	446	531

## 5. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

### 5.1 สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงความคุ้มค่าและผลกระทบด้านงบประมาณของแนวทางการคัดกรองโรคกระดูกพรุนและการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนทั้งที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน (primary prevention of osteoporotic fractures) หรือเคยมีกระดูกหักมาก่อน (secondary prevention of osteoporotic fractures) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ จากการศึกษาพบว่าการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา alendronate ณ ราคาปัจจุบัน มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกณฑ์ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น เมื่อพิจารณาในมุมมองทางสังคม (ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 46, PSA) ในผู้หญิงอายุ 65 ปีขึ้นไป ที่มี BMD T-score น้อยกว่า -2.5 หรือผู้หญิงที่คำนวณค่า FRAX<sup>®</sup> with BMD แล้วเกิดโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 7.4 และโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพกที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2.4 อย่างไรก็ตามการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันกระดูกหักซ้ำ พบว่ายาทุกตัวไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกณฑ์พิจารณาความคุ้มค่าดังกล่าว ราคายา alendronate จะต้องลดราคาลงร้อยละ 60 และราคายา zoledronic acid จะต้องลดราคาลงร้อยละ 70 จึงจะมีความคุ้มค่าที่การรักษาในผู้หญิงอายุ 65 ปีขึ้นไปที่มี BMD T-score น้อยกว่า -2.5

สำหรับการคัดกรองโรคกระดูกพรุนรวมทั้งการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับไม่มีการคัดกรองและรักษาด้วยแคลเซียมและวิตามินดี พบว่าการคัดกรองในผู้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป ด้วยการใช้ดัชนีความเสี่ยงทางคลินิก OSTA หรือ KKOS แล้วยืนยันโรคกระดูกพรุนด้วยเครื่อง DXA พร้อมทั้งรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนด้วยยา alendronate ชื่อสามัญ มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ อย่างไรก็ตาม หากทำการคัดกรองในผู้ที่อายุ 70 ปีขึ้นไป เครื่องมือคัดกรองทุกชนิดมีระดับความคุ้มค่าที่ต่ำกว่าเกณฑ์ 120,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นทั้งสิ้น

อย่างไรก็ตาม โรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนนั้นพบได้มาก หากทำการรักษาในผู้ป่วยทุกรายจะส่งผลกระทบต่อด้านงบประมาณต่อภาครัฐเป็นจำนวนมาก คิดเป็น 12,866 ล้านบาทต่อปี ดังนั้น จึงควรมีการกำหนดเกณฑ์การรักษาในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูงเป็นลำดับแรกก่อน ยกตัวอย่างเช่น การใช้โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญที่ระยะเวลา 10 ปี เท่ากับร้อยละ 20 หรือมากกว่านั้น เพื่อไม่ก่อปัญหาต่อความมั่นคงด้านการเงินของกองทุนประกันสุขภาพต่างๆ

### 5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

เคยมีการศึกษาถึงความคุ้มค่าของการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยาในประเทศไทย ซึ่งในขณะนั้น ได้ระบุว่าการศึกษาด้วยยา alendronate ไม่มีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายที่ 100,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น (8) ซึ่งต่างกับการศึกษาในปัจจุบันที่ยา alendronate มีความคุ้มค่าเนื่องจากเกณฑ์การพิจารณาที่มีความเปลี่ยนแปลงไป อีกทั้งราคาในการศึกษานี้ต่ำกว่าราคาที่ใช้ในอดีต และมีการนำประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกข้อมือหักและกระดูกสันหลังชนิด morphometric vertebral fracture เข้ามาพิจารณา อย่างไรก็ตาม ผลการประเมินความคุ้มค่าในกรณีของผู้ป่วยเคยมีกระดูกหักมาก่อน ยังคงไม่มีความคุ้มค่าที่เกณฑ์



ความพอใจง่ายขึ้นเช่นเดียวกับการศึกษาครั้งก่อน ซึ่งต่างจากหลายๆ การศึกษาในต่างประเทศที่การรักษาผู้ที่เคยกระดูกหักมาก่อนจะมีความคุ้มค่ามากกว่าการรักษาในผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน ทั้งนี้ เนื่องจากการศึกษานี้ ใช้มุมมองทางสังคมซึ่งต่างจากการศึกษาในต่างประเทศที่มักใช้มุมมองผู้ให้บริการ ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ที่เกิดขึ้นจากการที่ผู้ป่วยมีภาวะกระดูกหักมาก่อนเป็นปัจจัยสำคัญ ถึงแม้ว่าการรักษาจะมีประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกหักครั้งต่อไปมากขึ้นก็ตามและสามารถลดต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (ตารางที่ 14) แต่ก็ไม่สามารถลดต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ในส่วนค่าจ้างผู้ดูแลและค่าเสียเวลาจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อนได้ (ตารางที่ 15) ดังนั้นการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่เคยมีกระดูกหักมาก่อนจึงดูเหมือนว่าไม่สามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายได้โดยเฉพาะในฝั่งครัวเรือน

### 5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา

แบบจำลองนี้ไม่ได้มีการแยกสภาวะสุขภาพของผู้ป่วยที่เกิดกระดูกสันหลังหักชนิด morphometric vertebral fracture ออกจาก clinical vertebral fracture อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาทั้งข้อมูลต้นทุนและคุณภาพชีวิตเป็นการเฉลี่ยจากทั้ง 2 สภาวะ ซึ่งหากพิจารณาการวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ แบบ one-way sensitivity analysis จะพบว่า ผลความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนอาจจะเปลี่ยนไปหากต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ของผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักมีจำนวนน้อย นั่นหมายถึง ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดกระดูกสันหลังหักชนิด morphometric vertebral fracture ซึ่งใช้ต้นทุนในการรักษาที่น้อยกว่า clinical vertebral fracture เช่นนั้นแล้วการรักษาด้วยยา alendronate ก็จะไม่มีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจง่ายที่ 120,000 บาทต่อปีสภาวะที่เพิ่มขึ้น

ค่าความไวและความจำเพาะของ FRAX<sup>®</sup> เป็นการคำนวณจากการศึกษาที่ไม่ได้พิจารณาสมรรถภาพของเครื่องมือคัดกรองโดยตรง ซึ่งต่างกับค่าความไวและความจำเพาะของเครื่องมือคัดกรองอื่นๆ ที่ได้จากการศึกษาเดียวกัน ประกอบกับ FRAX<sup>®</sup> ได้พัฒนาขึ้นเพื่อการพยากรณ์โอกาสการเกิดกระดูกหักในอนาคต ซึ่งค่าความไวและความจำเพาะของ FRAX<sup>®</sup> ควรเปรียบเทียบกับการศึกษาที่มากกว่าเปรียบเทียบกับการใช้ DXA ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน อย่างไรก็ตามเครื่องมือคัดกรองนี้ยังคงมีความสำคัญ เนื่องจากแพทย์สามารถใช้ในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก โดยพิจารณาปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจให้ยาได้

### 5.4 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลด้านประสิทธิผลของยาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ สามารถนำผลการศึกษานี้ไปประยุกต์ใช้กับระบบสุขภาพในประเทศอื่นๆ ได้ อีกทั้งข้อมูลต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ เป็นการวิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ ซึ่งสามารถใช้เป็นตัวแทนที่ดีในระดับประเทศ และต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์อื่นๆ อ้างอิงจากรายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ อย่างไรก็ตาม มีข้อพึงระวังคือข้อมูลต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ที่ใช้ในการศึกษาเฉพาะส่วนที่เป็นค่าจ้างผู้ดูแล ค่าเสียเวลาจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ

โดยญาติหรือเพื่อน อุปกรณ์อำนวยความสะดวก การปรับปรุงบ้านของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักและกระดูกสันหลังหัก ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี bootstrapping เพื่อจำลองจำนวนข้อมูลของการศึกษาในอดีต ซึ่งไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีในระดับประเทศ

## 5.5 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

เนื่องจากแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์จำเป็นต้องอาศัยข้อมูลทางระบาดวิทยาของการเกิดโรคและสถานะสุขภาพต่างๆ ดังนั้นข้อมูลความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนและอุบัติการณ์ของกระดูกหักชนิดต่างๆ จากโรคกระดูกพรุนจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง ซึ่งข้อมูลระบาดวิทยาดังกล่าวควรเป็นข้อมูลที่ทันสมัยสามารถเป็นตัวแทนของทั้งประเทศได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลทางระบาดวิทยาในปัจจุบันเป็นข้อมูลที่เป็นการศึกษาในประชากรกลุ่มหนึ่งๆ ประกอบกับไม่ได้มีการแยกอายุอย่างชัดเจน จึงทำให้การศึกษานี้จำเป็นต้องใช้ความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนที่มีการศึกษามานาน อีกทั้งอุบัติการณ์ของกระดูกหักชนิดอื่นๆ ที่นอกเหนือจากกระดูกสะโพก ได้จากการศึกษาในประเทศแถบเอเชีย

## 6. ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

ณ ราคายาในปัจจุบัน การรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อนด้วยยา alendronate มีความคุ้มค่าในมุมมองสังคม อย่างไรก็ตาม ด้วยภาระงบประมาณต่อภาครัฐที่เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก จึงควรมีการกำหนดเกณฑ์การรักษาในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูงเป็นลำดับแรกก่อน เพื่อเป็นการบริหารงบประมาณที่มีอยู่อย่างจำกัดให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อประชาชนมากที่สุด

## 7. ผลประโยชน์ทับซ้อน

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพได้รับการสนับสนุนจาก สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ภายใต้ทุนเมธีวิจัยอาวุโส (สกว.) เพื่อพัฒนาศักยภาพการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ (RTA5580010) สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจสำหรับผู้กำหนดนโยบาย อย่างไรก็ตาม ผู้ให้ทุนไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการออกแบบการศึกษา การเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล การเขียนรายงานวิจัยหรือการตัดสินใจตีพิมพ์เผยแพร่งานวิจัย อีกทั้งนักวิจัยในโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพไม่มีการรับทุนสนับสนุนทั้งทางตรงและทางอ้อมจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรหรือสถาบันที่ได้รับทุนสนับสนุนจากองค์กรที่แสวงหาผลกำไรที่เกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษาในงานวิจัยนี้

## 8. เอกสารอ้างอิง

1. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpa S, Poshyachinda M, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. *Menopause*. 2001 Jan-Feb;8(1):65-9.
2. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005 Aug 11;353(6):595-603.
3. Lau EM, Lee JK, Suriwongpaisal P, Saw SM, Das De S, Khir A, et al. The incidence of hip fracture in four Asian countries: the Asian Osteoporosis Study (AOS). *Osteoporos Int*. 2001;12(3):239-43.
4. Suriyawongpaisal P, Chariyalertsak S, Wanvarie S. Quality of life and functional status of patients with hip fractures in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003 Jun;34(2):427-32.
5. Vaseenon T, Luevitoonvechkij S, Wongtiratanachai P, Rojanasthien S. Long-term mortality after osteoporotic hip fracture in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Densitom*. 2010 Jan-Mar;13(1):63-7.
6. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):164-71.
7. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organization technical report series*. 1994;843:1-129.
8. Kingkaew P, Maleewong U, Ngarmukos C, Teerawattananon Y. Evidence to inform decision makers in Thailand: a cost-effectiveness analysis of screening and treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. *Value Health*. 2012 Jan-Feb;15(1 Suppl):S20-8.
9. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone*. 2000 Nov;27(5):585-90.
10. คณะกรรมการจัดทำคู่มือแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน พ.ศ. 2553: มุลินธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยฯ. Available from: [http://www.topf.or.th/ckfinder/userfiles/files/topf\\_pdf/cpg53\\_th04.pdf](http://www.topf.or.th/ckfinder/userfiles/files/topf_pdf/cpg53_th04.pdf).

11. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22.
12. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama*. 1999 Aug 18;282(7):637-45.
13. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Jama*. 1999 Jun 16;281(23):2189-97.
14. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708.
15. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41.
16. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2000 Mar;15(3):515-21.
17. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1687-95.
18. Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL, Crowson CS, Pond GR, Hammond CS, et al. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2002;13(4):323-30.
19. Phadungkiat S, Chariyalertsak S, Rajatanavin R, Chienghong K, Suriyawongpaisal P, Woratanarat P. Incidence of hip fracture in Chiang Mai. *J Med Assoc Thai*. 2002 May;85(5):565-71.

20. Woratanarat P, Wajanavisit W, Lertbusayanukul C, Loahacharoensombat W, Ongphiphatanakul B. Cost analysis of osteoporotic hip fractures. *J Med Assoc Thai*. 2005 Oct;88 Suppl 5:S96-104.
21. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38.
22. Fraser LA, Vogt KN, Adachi JD, Thabane L. Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:157-66.
23. Thai Health Technology Assessment Guideline Working Group. Thai health technology assessment guideline. Bangkok: Chulalongkorn University Press; 2008.
24. Borgstrom F, Carlsson A, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int*. 2006;17(7):996-1007.
25. Johnell O, Jonsson B, Jonsson L, Black D. Cost effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(5):305-14.
26. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2004 Nov;15(11):862-71.
27. Wongtriratanachai P, Luevitoonvechkij S, Songpatanasilp T, Sribunditkul S, Leerapun T, Phadungkiat S, et al. Increasing Incidence of Hip Fracture in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Densitom*. 2012 Aug 18.
28. Strom O, Borgstrom F, Kleman M, McCloskey E, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications in health economics--cost-effectiveness and intervention thresholds using bazedoxifene in a Swedish setting as an example. *Bone*. 2010 Aug;47(2):430-7.
29. Jitapunkul S, Thamarpirat J, Chaiwanichsiri D, Boonhong J. Incidence of vertebral fractures in Thai women and men: a prospective population-based study. *Geriatr Gerontol Int*. 2008 Dec;8(4):251-8.

30. Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nakamura T, Kishimoto H, Nose T. Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone*. 1999 Mar;24(3):265-70.
31. Lee YK, Jang S, Lee HJ, Park C, Ha YC, Kim DY. Mortality after vertebral fracture in Korea: analysis of the National Claim Registry. *Osteoporos Int*. 2012 Jul;23(7):1859-65.
32. กนิษฐา บุญธรรมเจริญ, สุชัยญา อังกุลานนท์, editors. ภาระโรค (Burden of Disease) ของประชากรไทย ปี 2552. งานสัมมนาภาระโรคและสุขภาพของประชากรไทย เพื่อก้าวใหม่กับการพัฒนาระบบสุขภาพ; 15 สิงหาคม 2555; โรงแรมมิราเคิลแกรนด์คอนเวนชั่น กรุงเทพมหานคร.
33. Leeangkoonasathian E, Boonyanuruk P, Pongchaiyakul C, Panichkul S. Validate of clinical risk index for osteoporosis in Thai women at Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2012 Apr;95(4):487-92.
34. Tanprasertkul C, Wattanaruangkowit P, Panyakhamlerd K. The combination of body mass index and age as a new index for identifying osteoporosis in Thai postmenopausal women. *J Med Assoc Thai*. 2010 Dec;93 Suppl 7:576-82.
35. Soontrapa S, Chaikitpinyo S. Using quantitative ultrasound and OSTA index to increase the efficacy and decrease the cost for diagnosis of osteoporosis. *J Med Assoc Thai*. 2009 Sep;92 Suppl5:S49-53.
36. Saetung S, Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R. The relationship of an Asian-specific screening tool for osteoporosis to vertebral deformity and osteoporosis. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2008;26(1):47-52.
37. Pongchaiyakul C, Wanothayaroj E. Performance of the Khon Kaen Osteoporosis Study (KKOS) score for identifying osteoporosis in men. *J Med Assoc Thai*. 2007 Aug;90(8):1518-23.
38. Pongchaiyakul C, Panichkul S, Songpatanasilp T. Combined clinical risk indices with quantitative ultrasound calcaneus measurement for identifying osteoporosis in Thai postmenopausal women. *J Med Assoc Thai*. 2007 Oct;90(10):2016-23.
39. Chaovitsaree S, Namwongprom SN, Morakote N, Suntornlimsiri N, Piyamongkol W. Comparison of osteoporosis self assessment tool for Asian (OSTA) and standard assessment in Menopause Clinic, Chiang Mai. *J Med Assoc Thai*. 2007 Mar;90(3):420-5.

40. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Clinical risk indices, prediction of osteoporosis, and prevention of fractures: diagnostic consequences and costs. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1444-50.
41. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Nguyen TV. Development and validation of a new clinical risk index for prediction of osteoporosis in Thai women. *J Med Assoc Thai*. 2004 Aug;87(8):910-6.
42. Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyothin S, Payattikul P, Saetung S, Rajatanavin R. The implication of assessing a polymorphism in estrogen receptor alpha gene in the risk assessment of osteoporosis using a screening tool for osteoporosis in Asians. *Osteoporos Int*. 2003 Oct;14(10):863-7.
43. Pongchaiyakul C, Leerapun T, Wongsiri S, Songpattanasilp T, Taechakraichana N. Value and validation of RCOST and TOPF clinical practice guideline for osteoporosis treatment. *J Med Assoc Thai*. 2012 Dec;95(12):1528-35.
44. Joseph L, Reinhold C. Fundamentals of clinical research for radiologists. Introduction to probability theory and sampling distributions. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Apr;180(4):917-23.
45. Kimman M, Vathesatogkit P, Woodward M, Tai ES, Thumboo J, Yamwong S, et al. Validity of the Thai EQ-5D in an occupational population in Thailand. *Qual Life Res*. 2012 Aug 25.
46. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int*. 2009 Jun;20(6):853-68.
47. Hiligsmann M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY. Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature. *Calcif Tissue Int*. 2008 Apr;82(4):288-92.
48. Riewpaiboon A. Standard Cost Lists for Health Technology Assessment. Nonthaburi: Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP); 2011.
49. Drug Medical Supply Information Center (DMSIC). Prices of drugs and medical devices. [Online] Nonthaburi: The Ministry of Public Health; 2001 [September 19, 2012]; Available from: <http://dmsic.moph.go.th/price.htm>.

50. การสำรวจภาวะการทำงานของประชากร [database on the Internet]. สำนักงานสถิติแห่งชาติ กระทรวงเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร. 2554. Available from: <http://service.nso.go.th/nso/nsopublish/service/servstat.html>.
51. Bureau of Trade and Economic Indices. Consumer price index of Thailand. Ministry of Commerce; [October 3, 2012]; Available from: <http://www.indexpr.moc.go.th/>.
52. Werayingyong P. Health resource utilization of osteoporosis patients at Phramongkutklo Hospital [MSc thesis]. Bangkok: Mahidol University; 2006.
53. ข้อมูลสถิติเกี่ยวกับจำนวนประชากร Department of Provincial Administration, Ministry of Interior; 2006; Available from: [http://www.dopa.go.th/cgi-bin/people2\\_stat.exe?YEAR=49&LEVEL=4&PROVINCE=00%23no&DISTRICT=&TAMBON=](http://www.dopa.go.th/cgi-bin/people2_stat.exe?YEAR=49&LEVEL=4&PROVINCE=00%23no&DISTRICT=&TAMBON=).
54. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, Stuckey BG, Magaril CH, Vandormael K, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2003 Apr 14;163(7):789-94.
55. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996 Dec 7;348(9041):1535-41.
56. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. Jama. 1998 Dec 23-30;280(24):2077-82.
57. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. J Bone Miner Res. 1998 Sep;13(9):1431-8.
58. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med. 1995 Nov 30;333(22):1437-43.
59. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone



density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int*. 1999;9(5):461-8.

60. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 May;85(5):1895-900.

61. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, 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 Oct 13;282(14):1344-52.

62. Hooper MJ, Ebeling PR, Roberts AP, Graham JJ, Nicholson GC, D'Emden M, et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric*. 2005 Sep;8(3):251-62.

63. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):333-40.

64. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC, Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb;83(2):396-402.

65. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, 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(1):83-91.

66. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1241-9.

67. Liu JL, Zhu HM, Huang QR, Zhang ZL, Li HL, Qin YJ, et al. Effects of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multi-center, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)*. 2004 Jul;117(7):1029-35.

68. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 1998 Nov;13(11):1747-54.
69. Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2003 Oct;14(10):793-800.
70. Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Sato T, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *Journal of bone and mineral metabolism.* 2009;27(1):66-75.
71. Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. *The American journal of medicine.* 2004 Oct 15;117(8):549-55.
72. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of menatetrenone on bone mineral density and incidence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of etidronate. *J Orthop Sci.* 2001;6(6):487-92.
73. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009 Oct;20(10):1663-73.
74. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2060-6.

ภาคผนวกที่ 1

โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี

1. โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก (hip fracture) ที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน

อายุ	ความหนาแน่นของกระดูกตามค่า T-score บริเวณกระดูกคอสะโพก (BMD T-score, femoral neck)						
	กระดูกพรุน				กระดูกบาง		
	-4	-3.5	-3	-2.5	-2	-1.5	-1
50 ปี	8.2%	4.3%	2.2%	1.1%	0.6%	0.3%	0.2%
55 ปี	9.1%	5.0%	2.7%	1.5%	0.8%	0.4%	0.2%
60 ปี	10.0%	6.0%	3.4%	1.9%	1.1%	0.6%	0.3%
65 ปี	11.0%	6.9%	4.0%	2.4%	1.4%	0.8%	0.5%
70 ปี	13.0%	7.9%	4.9%	3.0%	1.9%	1.1%	0.7%
75 ปี	14.0%	9.1%	5.9%	3.8%	2.5%	1.6%	1.1%
80 ปี	12.0%	8.6%	5.9%	4.0%	2.8%	1.9%	1.3%
85 ปี	9.1%	6.6%	4.7%	3.4%	2.5%	1.8%	1.4%
90 ปี	5.8%	4.3%	3.3%	2.5%	1.9%	1.5%	1.2%

2. โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สำคัญ (major osteoporotic fracture) ที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน

อายุ	ความหนาแน่นของกระดูกตามค่า T-score บริเวณกระดูกคอสะโพก (BMD T-score, femoral neck)						
	กระดูกพรุน				กระดูกบาง		
	-4	-3.5	-3	-2.5	-2	-1.5	-1
50 ปี	11.0%	7.3%	4.9%	3.6%	2.8%	2.3%	2.0%
55 ปี	13.0%	8.8%	6.2%	4.6%	3.6%	2.9%	2.4%
60 ปี	16.0%	11.0%	7.9%	6.0%	4.7%	3.8%	3.2%
65 ปี	18.0%	13.0%	9.8%	7.4%	5.8%	4.7%	4.1%
70 ปี	21.0%	16.0%	12.0%	9.1%	7.1%	5.8%	5.1%
75 ปี	22.0%	17.0%	13.0%	10.0%	7.7%	6.5%	5.5%
80 ปี	20.0%	16.0%	12.0%	9.3%	7.4%	6.2%	5.3%
85 ปี	17.0%	13.0%	10.0%	8.3%	6.9%	5.8%	5.0%
90 ปี	12.0%	9.8%	7.8%	6.3%	5.4%	4.5%	3.9%

3. โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก (hip fracture) ที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน

อายุ	ความหนาแน่นของกระดูกตามค่า T-score บริเวณกระดูกคอสะโพก (BMD T-score, femoral neck)						
	กระดูกพรุน				กระดูกบาง		
	-4	-3.5	-3	-2.5	-2	-1.5	-1
50 ปี	17.0%	8.9%	4.7%	2.4%	1.2%	0.6%	0.3%
55 ปี	17.0%	9.6%	5.3%	2.9%	1.6%	0.8%	0.5%
60 ปี	18.0%	11.0%	6.1%	3.5%	2.0%	1.1%	0.6%
65 ปี	19.0%	12.0%	7.2%	4.3%	2.5%	1.5%	0.9%
70 ปี	25.0%	16.0%	10.0%	6.4%	3.9%	2.4%	1.6%
75 ปี	44.0%	32.0%	23.0%	15.0%	10.0%	6.9%	4.7%
80 ปี	41.0%	31.0%	23.0%	16.0%	11.0%	8.1%	5.7%
85 ปี	32.0%	24.0%	18.0%	14.0%	10.0%	7.7%	5.8%
90 ปี	22.0%	17.0%	13.0%	10.0%	8.0%	6.3%	4.9%

4. โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญ (major osteoporotic fracture) ที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่เคยเกิดกระดูกหักมาก่อน

อายุ	ความหนาแน่นของกระดูกตามค่า T-score บริเวณกระดูกคอสะโพก (BMD T-score, femoral neck)						
	กระดูกพรุน				กระดูกบาง		
	-4	-3.5	-3	-2.5	-2	-1.5	-1
50 ปี	22.0%	14.0%	9.6%	6.9%	5.4%	4.6%	4.0%
55 ปี	24.0%	16.0%	11.0%	8.4%	6.7%	5.7%	4.9%
60 ปี	27.0%	19.0%	14.0%	10.0%	8.6%	7.3%	6.4%
65 ปี	29.0%	21.0%	16.0%	13.0%	11.0%	8.9%	8.0%
70 ปี	35.0%	27.0%	20.0%	15.0%	12.0%	9.6%	8.2%
75 ปี	49.0%	38.0%	29.0%	21.0%	16.0%	12.0%	9.5%
80 ปี	45.0%	36.0%	28.0%	21.0%	16.0%	13.0%	9.9%
85 ปี	37.0%	30.0%	23.0%	18.0%	15.0%	12.0%	9.6%
90 ปี	27.0%	22.0%	18.0%	14.0%	12.0%	9.6%	7.9%

## ภาคผนวกที่ 2

### คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นจากฐานข้อมูล

Boolean operators	คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นจากฐานข้อมูล		
	Medline via Pubmed	CENTRAL	ISI web of science
<b>1. กลุ่มประชากร</b>			
OR	"Osteoporosis"[Mesh]	EXP Osteoporosis/	Osteoporosis
OR	"Bone density"[Mesh]	EXP Bone density/	"Bone density"
OR	"Osteoporotic Fractures"[Mesh]	EXP Osteoporotic Fractures/	"Osteoporotic Fractures"
<b>2. ยารักษาโรคกระดูกพรุน</b>			
OR	"Bone Density Conservation Agents"[Pharmacological Action]	EXP Bone Density Conservation Agents/	(Diphosphonate*) OR (Biphosphonate*) OR (alendronate) OR (risedronate) OR (etidronate) OR (ibandronate) OR (pamidronate) OR (zoledronic acid) OR (Raloxifene) OR (calcitonin AND nasal) OR ("Parathyroid hormone") OR ("Vitamin K2") OR ("Vitamin D") OR (Calcium) OR (Estrogen*) OR ("Estrogen replacement therapy") OR ("Hormone replacement therapy")
OR	"Parathyroid Hormone"[Mesh]	EXP Parathyroid Hormone/	
OR	"Vitamin K 2"[Mesh]	EXP Vitamin K 2/	
OR	"Estrogen Replacement Therapy"[Mesh]	EXP Estrogen Replacement Therapy/	
OR	"Fractures, Bone/drug therapy"[Mesh]	-	
OR	"Fractures, Bone/prevention and control"[Mesh]	-	
OR	"Osteoporosis/drug therapy"[Mesh]	-	
OR	"Osteoporosis/prevention and control"[Mesh]	-	
<b>3. ชนิดของการศึกษา</b>			
OR	(randomized controlled trial[pt] OR ((randomized[tiab] OR randomised[tiab]) AND (controlled[tiab] OR control[tiab]) AND trial[tiab]))	(randomized controlled trial):pt	("randomized controlled trial") OR ("randomised controlled trial") OR ("systematic review") OR ("meta-analysis") OR ("meta analysis")
OR	systematic review[tiab] AND review[pt]	(systematic review):ti,ab,kw	
OR	meta-analysis[tiab] OR meta-	(meta-	

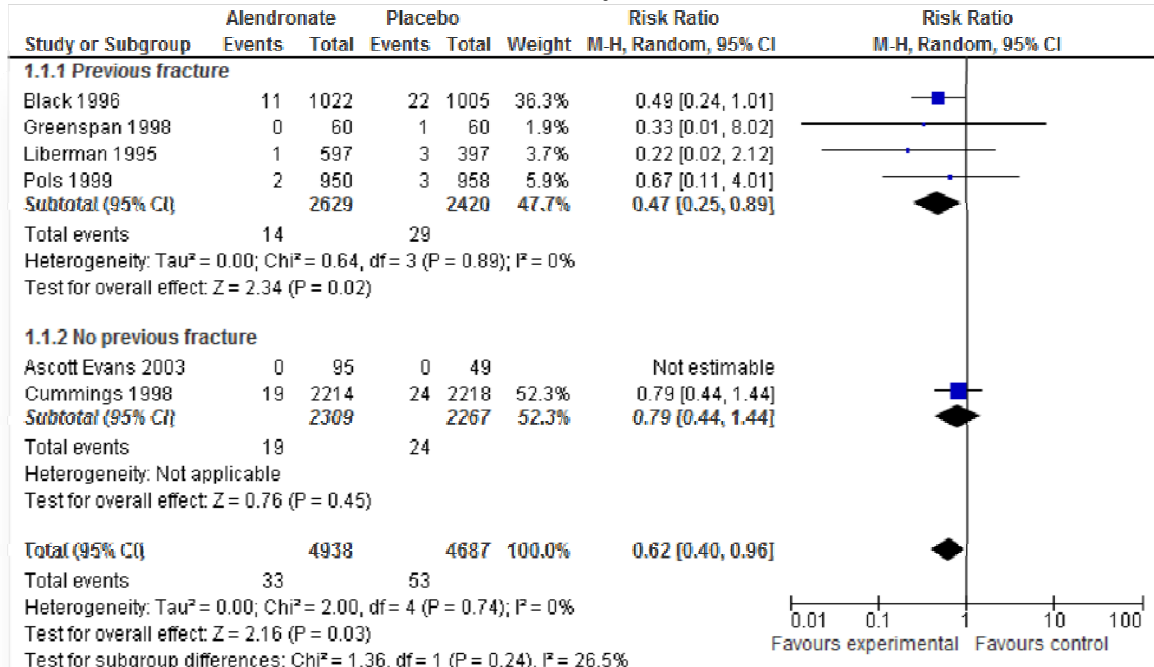
Boolean operators	คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นจากฐานข้อมูล		
	Medline via Pubmed	CENTRAL	ISI web of science
	analysis[pt]	analysis):pt	
Limit	English language and Human	N/A	Languages=( ENGLISH ) AND Document Type=( ARTICLE OR REVIEW )
1 AND 2 AND 3	2622	1909	1364

CENTRAL; Cochrane Central Register of Controlled Trials

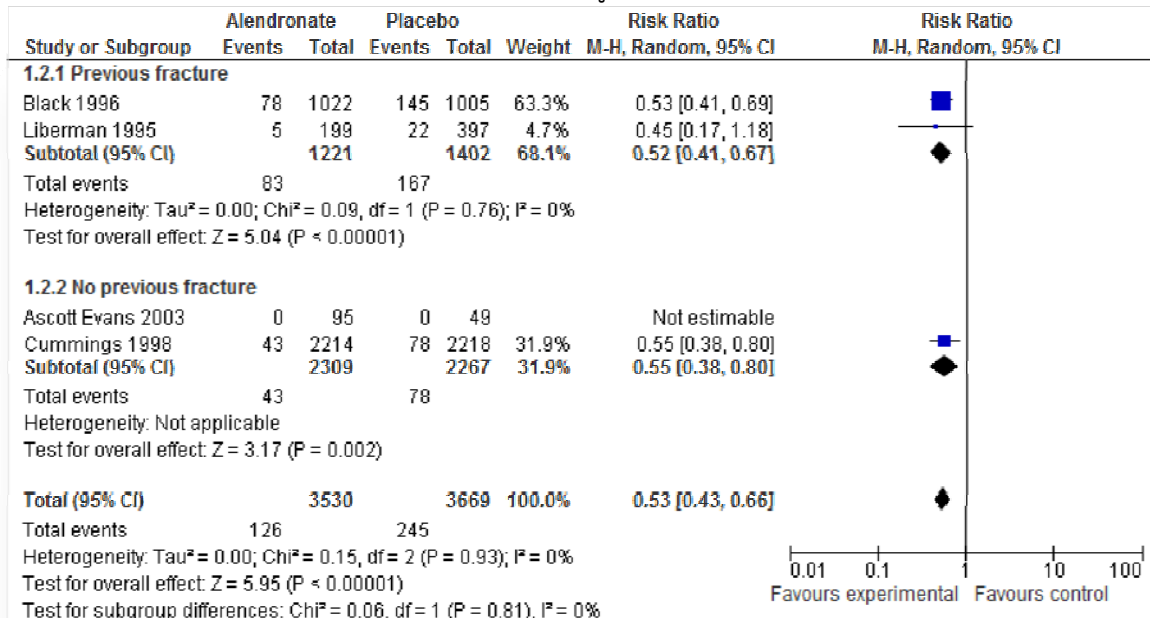
### ภาคผนวกที่ 3

### ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

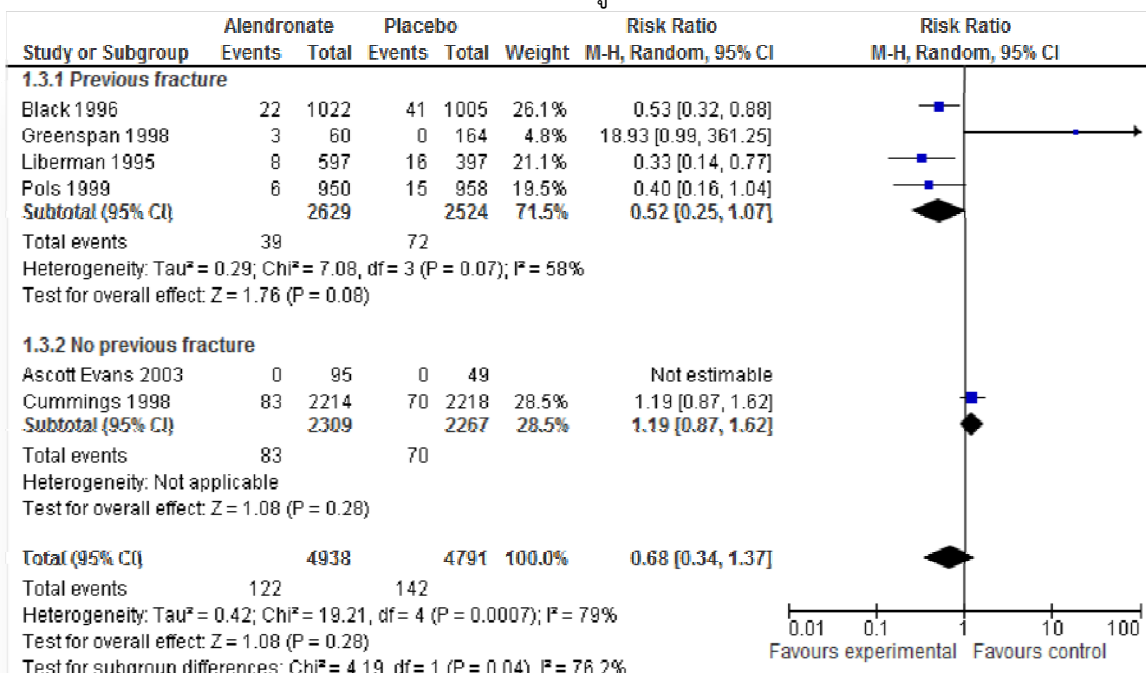
ยา alendronate: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสะโพกหัก



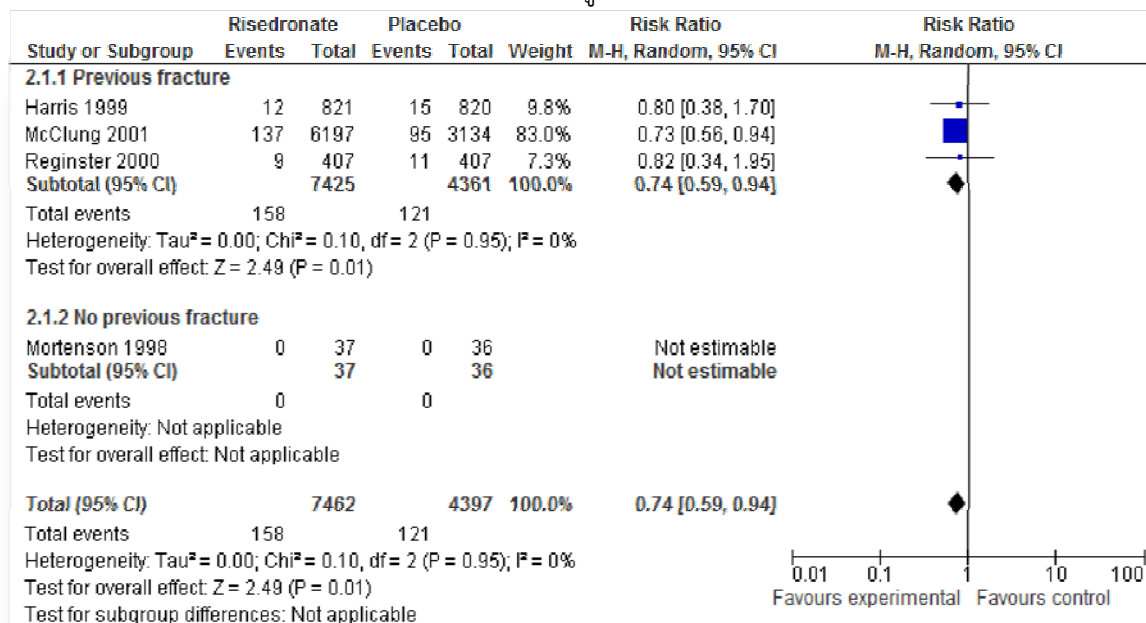
ยา alendronate: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก



ยา alendronate: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกข้อมือหัก

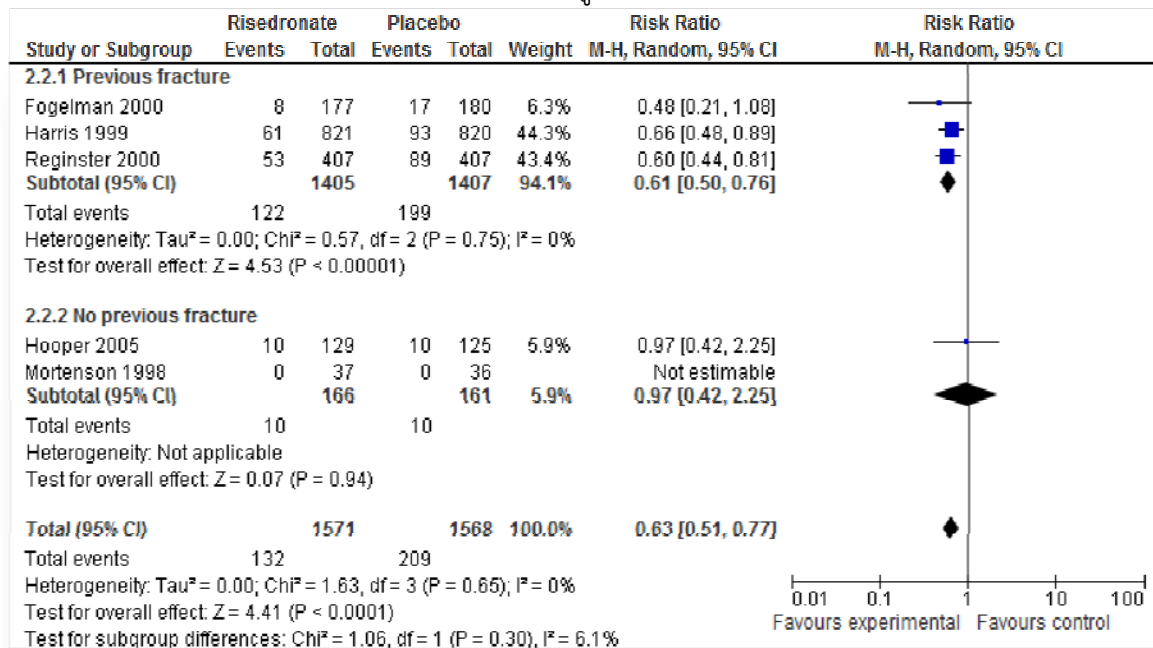


ยา risedronate: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสะโพกหัก

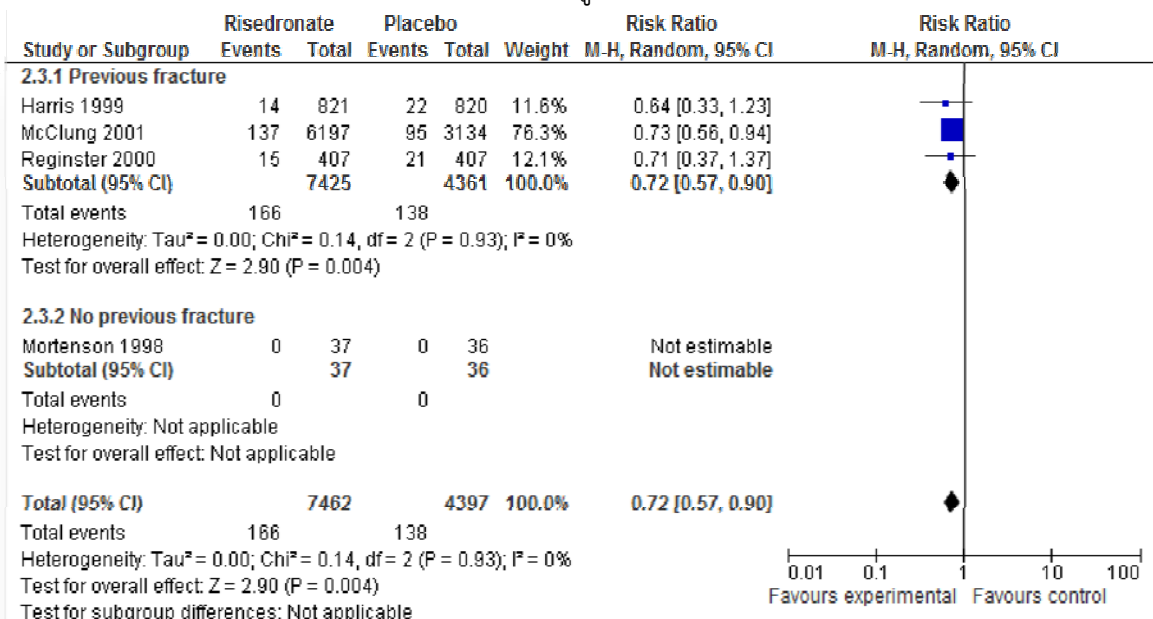




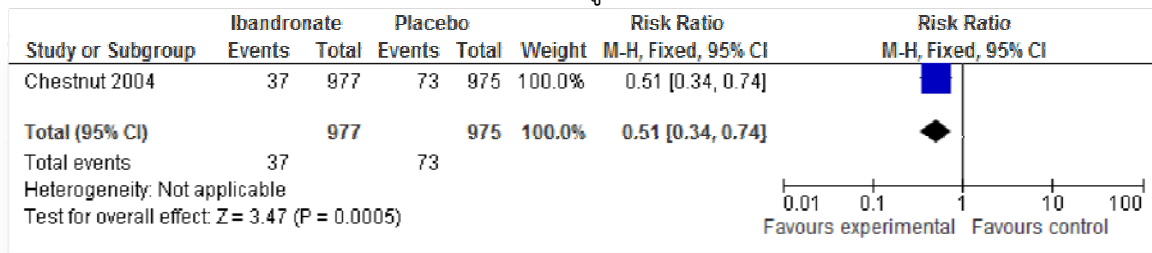
ยา risedronate: การฉีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก



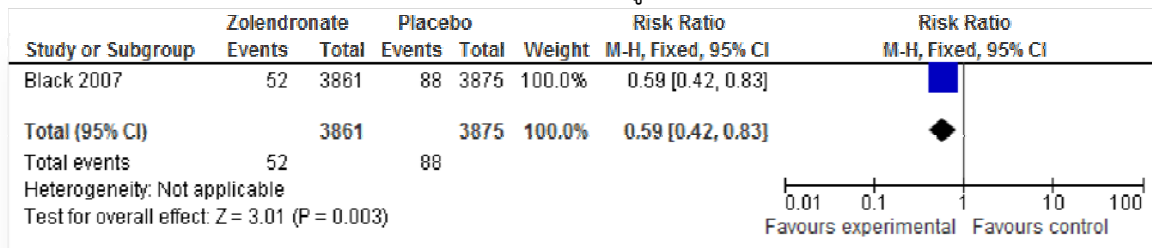
ยา risedronate: การฉีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกข้อมือหัก



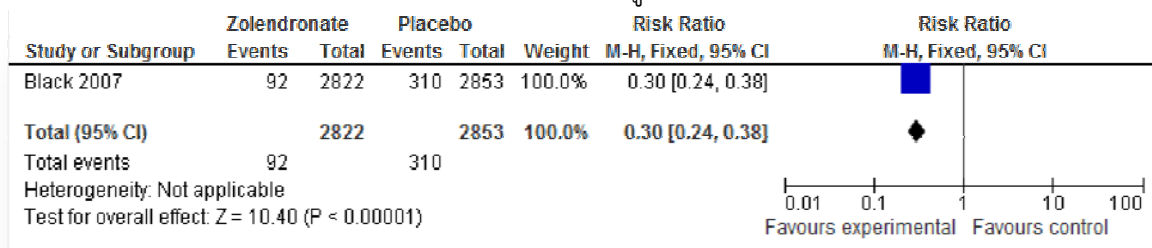
ยา ibandronate: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก



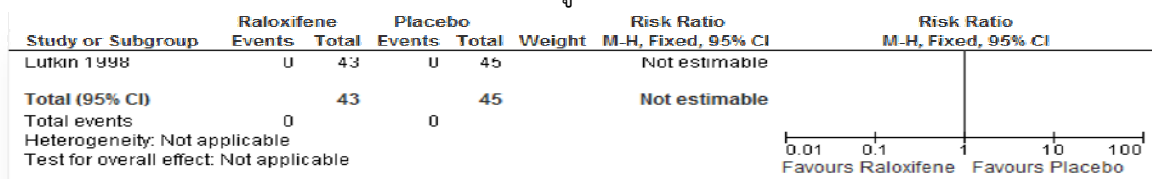
ยา zoledronic acid: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสะโพกหัก



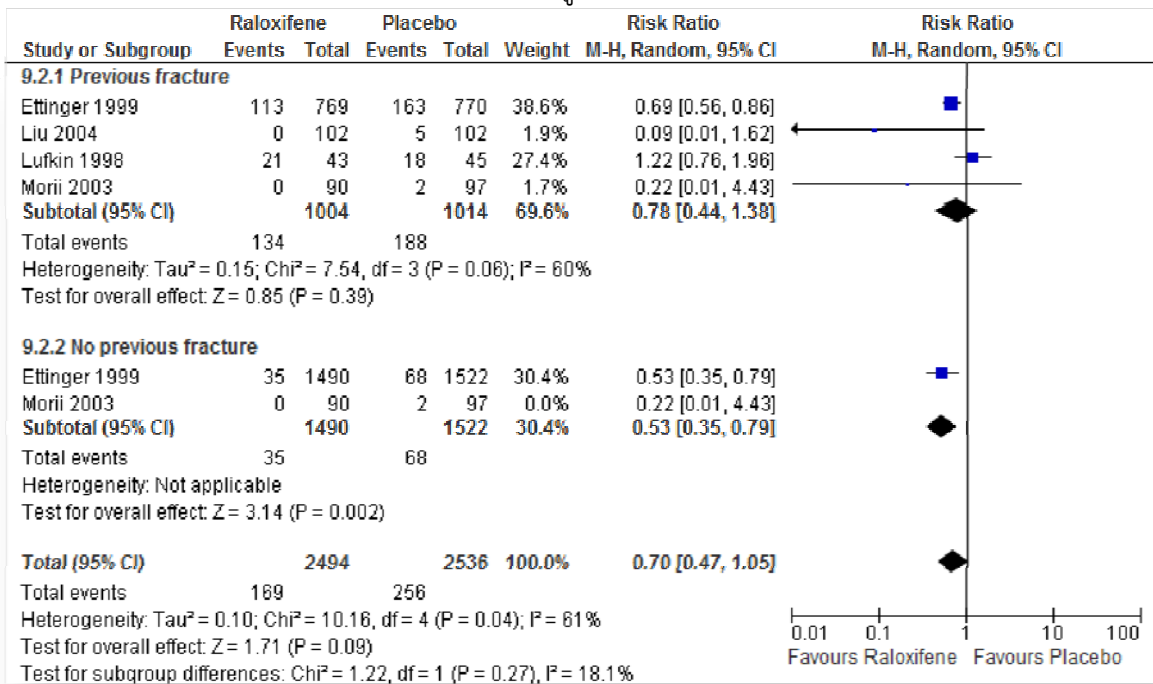
ยา zoledronic acid: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก



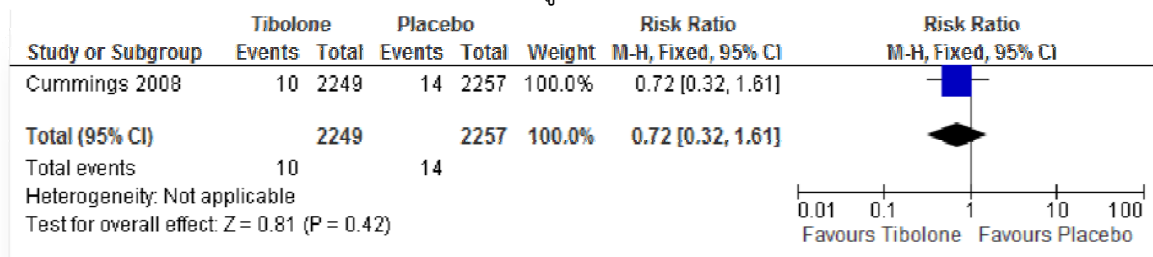
ยา raloxifene: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสะโพกหัก



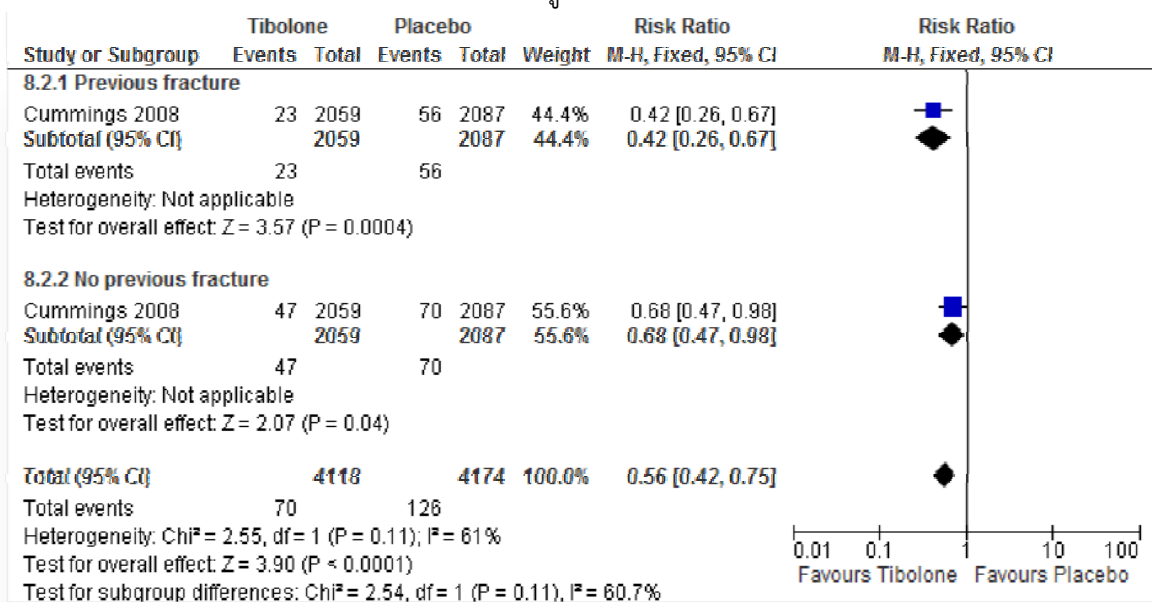
ยา raloxifene: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก



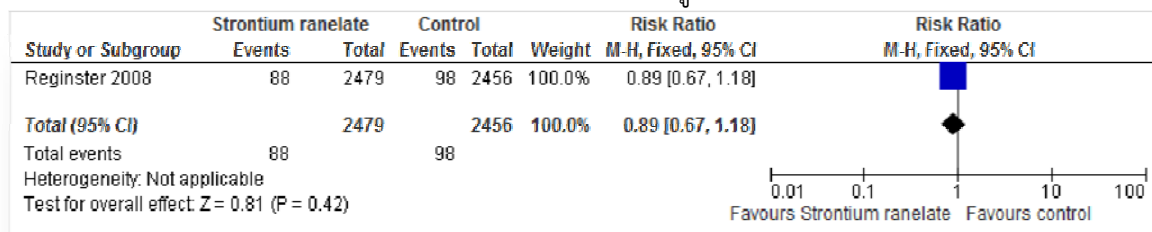
ยา tibolone: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสะโพกหัก



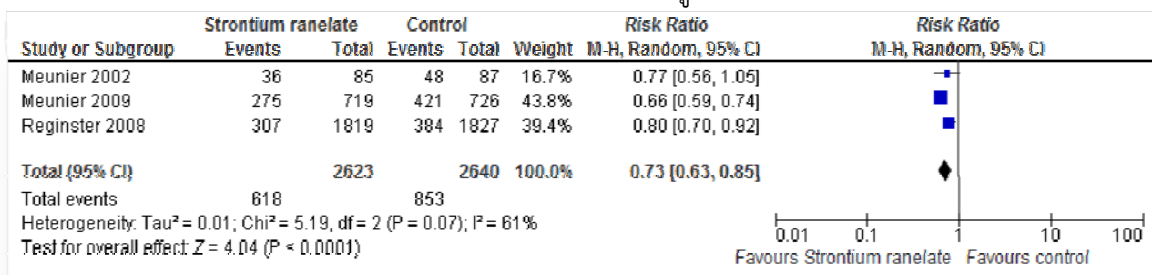
ยา tibolone: การฉีกการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก



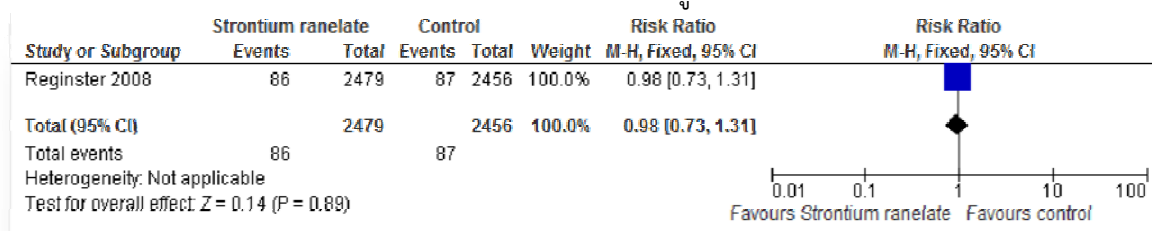
ยา strontium ranelate: การฉีกการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสะโพกหัก



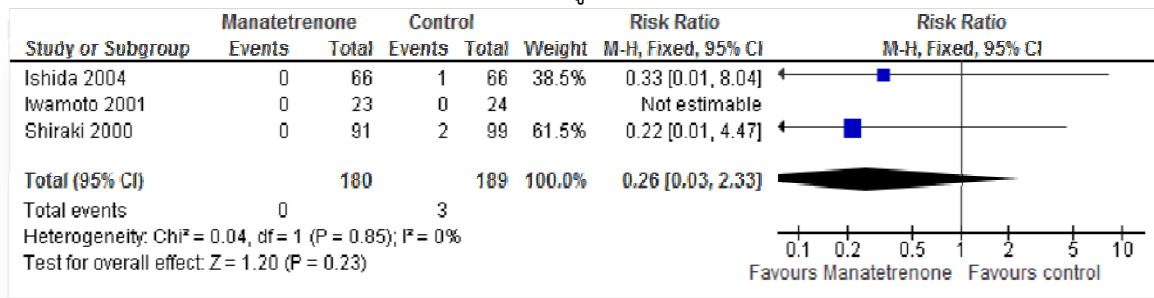
ยา strontium ranelate: การฉีกการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก



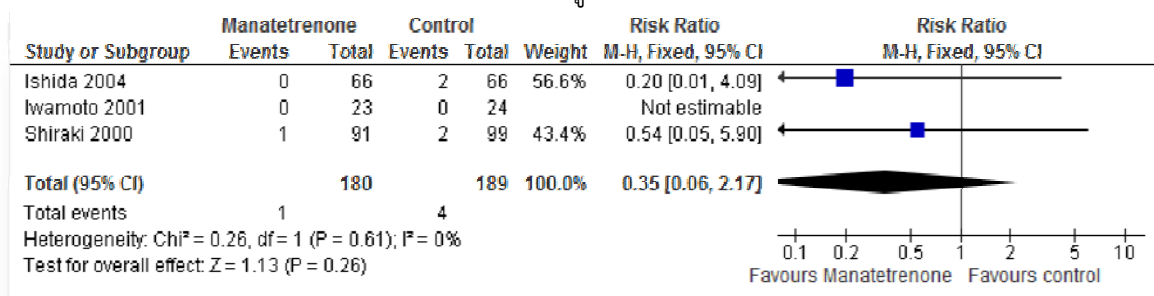
ยา strontium ranelate: การฉีกการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกข้อมือหัก



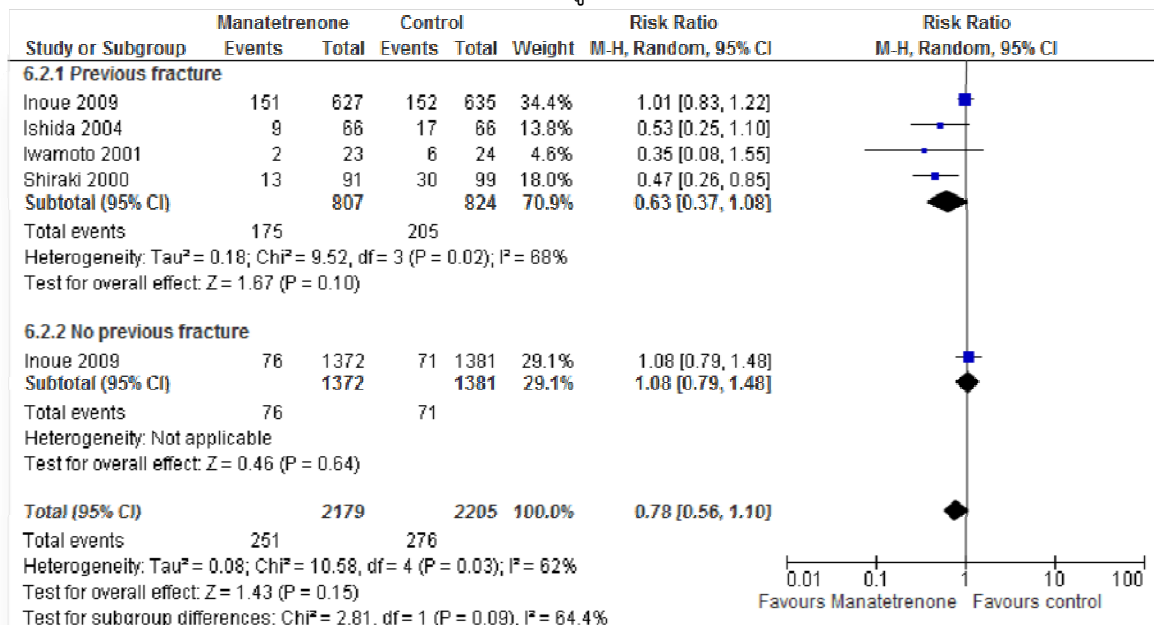
ยา vitamin K2: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสะโพกหัก



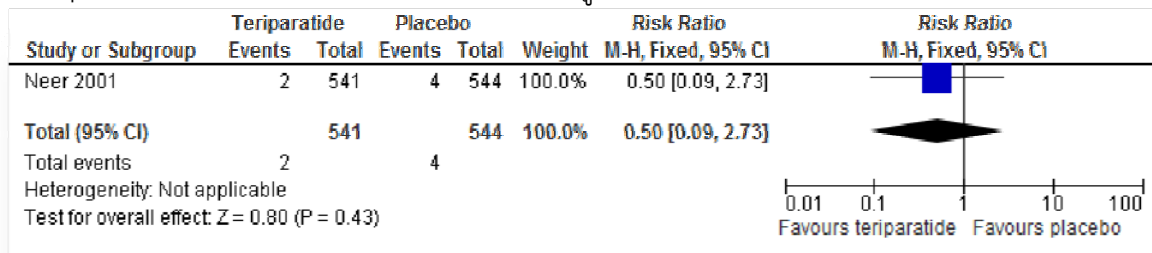
ยา vitamin K2: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกข้อมือหัก



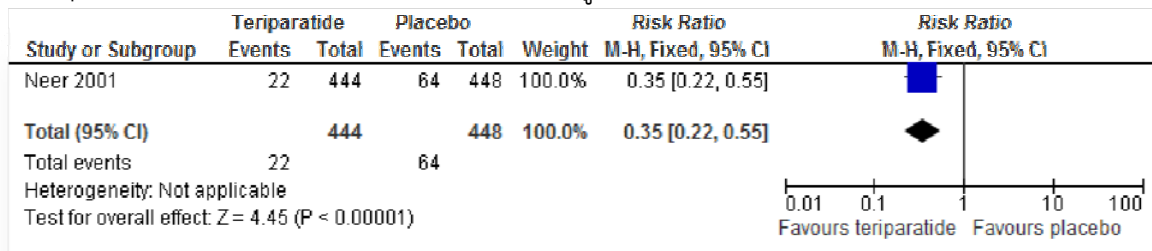
ยา vitamin K2: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก



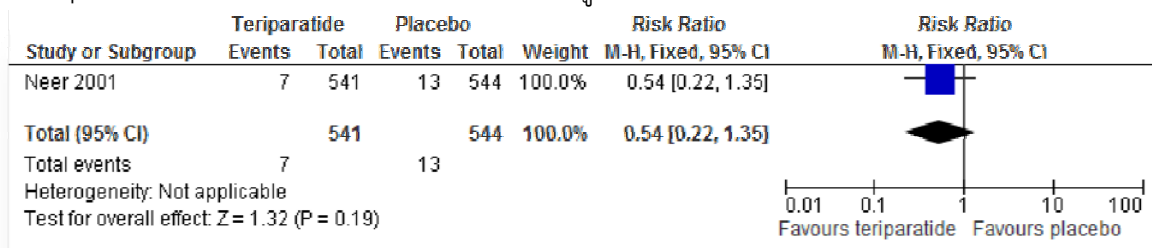
ยา teriparatide: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสะโพกหัก



ยา teriparatide: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกสันหลังหัก



ยา teriparatide: กรณีการวัดผลลัพธ์จากการเกิดกระดูกข้อมือหัก



#### ภาคผนวกที่ 4

### การศึกษาประสิทธิผลของเครื่องมือคัดกรองโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย

No.	การศึกษา	ประชากรที่ศึกษา	เครื่องมือคัดกรอง
1	Leeangkoonsathian, E., P. Boonyanuruk, et al. (2012)	ผู้ป่วยอายุ 40 ปีขึ้นไป จำนวน 446 ราย	KKOS
2	Tanprasertkul, C., P. Wattanaruangkowit, et al. (2010)	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 40-80 ปีจำนวน 372 ราย	1) BMI + age 2) OSTA
3	Soontrapa, S. and S. Chaikitpinyo (2009)	ผู้หญิงอายุ 60 ปีขึ้นไป จำนวน 100 ราย ที่มี OSTA มากกว่าหรือเท่ากับ -1	OSTA + QUS
4	Saetung, S., B. Ongphiphadhanakul, et al. (2008)	ผู้หญิงอายุ 60 -88 ปี จำนวน 741 ราย	OSTA
5	Pongchaiyakul, C. and E. Wanothayaroj (2007)	ผู้ชายอายุ 50-87 ปี จำนวน 230 ราย	KKOS
6	Pongchaiyakul, C., S. Panichkul, et al. (2007) Combined clinical risk	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 300 ราย	1) QUS 2) KKOS 3) OSTA 4) KKOS และ/ หรือ QUS 5) OSTA และ/หรือ QUS 6) KKOS และ QUS 7) OSTA และ QUS
7	Chaovitsaree, S., S. N. Namwongprom, et al. (2007)	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 315 ราย	OSTA
8	Pongchaiyakul, C., N. D. Nguyen, et al. (2005)	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 45-84 ปีจำนวน 322 ราย	OSTA
9	Pongchaiyakul, C., N. D. Nguyen, et al. (2004)	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 45 ปีขึ้นไปจำนวน 322 ราย	KKOS
10	Ongphiphadhanakul, B., S. Chanprasertyothin, et al. (2003)	ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 55 ปีขึ้นไปจำนวน 358 ราย	OSTA



## โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

ชั้น 6 อาคาร 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

ถ.ติวานนท์ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000

โทรศัพท์ 02-590-4549, 02-590-4374-5 โทรสาร 02-590-4369

www.hitap.net E-mail: hitap@hitap.net