

โครงร่างการวิจัย

1. **ชื่อโครงการ (ภาษาไทย)** การประเมินความคุ้มค่าของยา Alendronate สำหรับเงื่อนไขการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยากูโคคอร์ติคอยด์

ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) Economic evaluation of Alendronate for the treatment of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis

คำสำคัญของการวิจัย ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โรคกระดูกพรุน ยา Alendronate ยากูโคคอร์ติคอยด์

Keyword cost-utility analysis, osteoporosis, alendronate, glucocorticoid

คณะผู้วิจัย ภญ.ปานทิพย์ จันทมา

น.ส.ชนิดา เอกอัครรุ่งโรจน์

น.ส.นิชาต์ มูลคำ

นายธนกร เจริญกิตติวุฒ

ที่ปรึกษา ดร. ภญ.ปฤษฎัพร กิ่งแก้ว

หน่วยงาน โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

2. ที่มาและความสำคัญ

ยากูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) เป็นยารักษาภาวะอาการอักเสบจากโรคที่ถูกต้องใช้อย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะอักเสบจากโรคมุมิคุ้มกัน โรคหอบหืดและการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ (1) จากการสำรวจชุมชนในต่างประเทศ พบร้อยละ 1-2 ของประชากรทั้งหมดที่ได้รับการรักษาด้วยกลุ่มยา glucocorticoid เป็นระยะเวลานาน (2,3) อย่างไรก็ตาม การใช้ยา glucocorticoid เป็นเวลานานก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลายประการ ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะน้ำหนักเกิน ต้อกระจก การเกิดกระดูกหัก เป็นต้น (1,4,5)

โรคกระดูกพรุนจากยา glucocorticoid (glucocorticoid -induced osteoporosis) ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและเป็นสาเหตุที่พบเป็นอันดับหนึ่งของโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis) (1) ลักษณะเฉพาะของโรคพบได้บ่อยคือ การสูญเสียมวลกระดูกอย่างรวดเร็วหลังจากเริ่มยา glucocorticoid ตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป การใช้ยา glucocorticoid เป็นระยะเวลานานส่งผลโดยตรงในการเพิ่มการสลายกระดูก (bone resorption) และยับยั้งกระบวนการสร้างกระดูก (bone formation) มักเกิดที่ตำแหน่งกระดูกโปร่ง (trabecular bone) ซึ่งเป็นกระดูกชนิดที่พบมากในกระดูกสันหลัง ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้นกว่าปกติเมื่อเทียบกับประชากรกลุ่มอายุเดียวกัน (6,7) ขนาดยา glucocorticoid ที่ใช้และระยะเวลาการได้รับยาถือเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก (1,7,8)

ทั้งนี้ พบหลักฐานเชิงประจักษ์ของยาหลายชนิดที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดกระดูกหักและรักษาโรคกระดูกพรุนจากยา glucocorticoid แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาของไทยและต่างประเทศแนะนำการรักษาด้วยกลุ่มยาบิสฟอสเฟเนต (Biphosphonates) ได้แก่ Alendronate, Risedronate, Zoledronate และ Teriparatide (9,10) อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยมีเพียงยา Alendronate ที่ถูกบรรจุอยู่ในบัญชียา

หลักแห่งชาติ (จ2) และถูกใช้ในเงื่อนไขในโรคกระดูกพรุนปฐมภูมิสำหรับผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุมากกว่า 65 ปีและมีประวัติกระดูกสะโพกหักเท่านั้น ด้วยเหตุนี้ คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565-2567 ได้มอบหมายโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program; HITAP) ให้ทบทวนวรรณกรรมและจัดทำข้อเสนอโครงร่างวิจัยเพื่อประเมินความคุ้มค่าของยา alendronate ในเงื่อนไขการรักษาโรคกระดูกพรุนจากยา glucocorticoid เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาพัฒนาสิทธิประโยชน์ด้านยาและบรรจุยา alendronate ในสิทธิประโยชน์ด้านยาในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับเงื่อนไขการรักษาโรคกระดูกพรุนจากยา glucocorticoid จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

3. วัตถุประสงค์

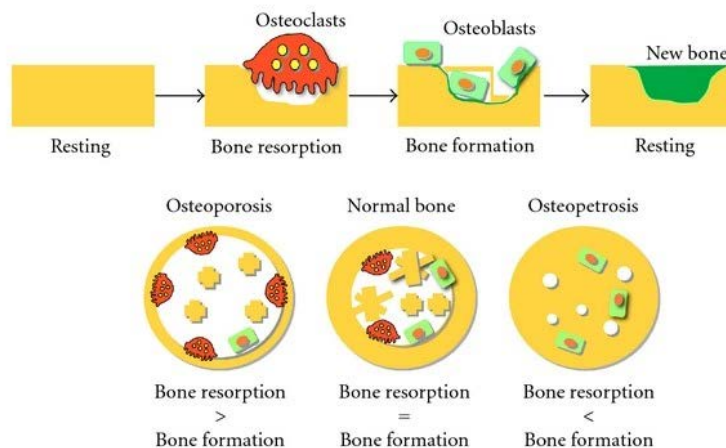
1. เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา alendronate ในเงื่อนไขการรักษาโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid
2. เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา alendronate ในเงื่อนไขการรักษาโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid

4. การทบทวนวรรณกรรม

4.1 กระบวนการเปลี่ยนแปลงของกระดูก (Bone remodelling)

ลักษณะกายวิภาคกระดูกแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ กระดูกส่วน cortical bone ที่มีความหนาแน่นสูง และกระดูกส่วน trabecular bone ที่มีลักษณะเป็นรูพรุนคล้ายฟองน้ำ กระดูกทั้ง 2 ประเภท มีส่วน extracellular matrix ที่มีส่วนประกอบของแร่ธาตุและโปรตีนคอลลาเจนทำให้กระดูกสามารถรับแรงกดและแรงดึงได้ กระดูกปรับรูปแบบ (remodeling) เป็นกระบวนการเจริญเติบโต และการหมุนเวียน (turnover) การสร้างและทำลายกระดูกเกิดทุกตำแหน่งของกระดูก ถือเป็นกลไกการหมุนเวียนกระดูก เพื่อทดแทนเซลล์กระดูกเก่าด้วยเซลล์กระดูกใหม่ มักเกิดกับกระดูกส่วน trabecular bone มากกว่า cortical bone กระบวนการ Bone remodeling แบ่งออกเป็น 4 ระยะ ได้แก่ ระยะพัก (resting stage) ระยะทำลายกระดูก (resorption) ระยะเปลี่ยนกลับเป็นตรงข้าม (reversal) และระยะสร้างกระดูก (formation) (11,12) ดังรูปที่ 1

การสลายกระดูกเกิดจากเซลล์ osteoclast ที่เปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic precursors) ส่วนการสร้างกระดูกใหม่เกิดขึ้นโดยเซลล์ osteoblast ซึ่งเป็นเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (mesenchymal cells) เซลล์ osteoblast หลังสารที่เป็นส่วนประกอบของกระดูก (osteoid) และควบคุมการสลายกระดูกของเซลล์ osteoclast โดยในระยะสุดท้ายของเซลล์ osteoblast เซลล์จะเปลี่ยนแปลงเป็น osteocyte และฝังในกระดูก การเปลี่ยนเซลล์ osteoblast เป็น osteocyte ต้องอาศัยการทำงานของระบบ receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) /receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK) /osteoprotegerin (OPG) (11,12)



รูปที่ 1 กระบวนการเปลี่ยนแปลงของกระดูก (Bone remodeling) ปกติและผู้ที่มีความผิดปกติของกระดูก (13)

4.2 โรคกระดูกพรุน

ค่ามวลกระดูกในคนปกติมีค่าสูงสุดเมื่ออายุประมาณ 30 ปี และมีปริมาณลดลงเมื่ออายุมากขึ้นและมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อให้เกิดความผิดปกติของการสร้างและทำลายกระดูก ได้แก่ การออกกำลังกาย ภาวะโภชนาการ พันธุกรรม ทำให้เกิดภาวะกระดูกบาง (osteopenia) และกระดูกพรุน (osteoporosis) ดังรูปที่ 1 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระบวนการ bone resorption มากกว่ากระบวนการ bone formation ในผู้ชายวัยสูงอายุและผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน หรือปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน โรคประจำตัว การใช้ยา glucocorticoid เป็นต้น (12)

4.3 กลุ่มยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid)

กลุ่มยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) หรือสเตียรอยด์ (steroid) เป็นสารสังเคราะห์ที่มีต้นแบบจากฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) ซึ่งเป็นฮอร์โมนประเภท glucocorticoids ที่สร้างจากต่อมหมวกไตชั้นนอก (adrenal cortex) กลไกการออกฤทธิ์ของยาส่งผลต่อหลายระบบของร่างกาย ได้แก่ ระบบเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต โปรตีน ไขมัน ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบภูมิคุ้มกัน เป็นต้น กลไกการลดอาการอักเสบ เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ phospholipase A2 ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างสารอักเสบกลุ่ม eicosanoids (prostaglandins, leukotrienes) รวมทั้งยังสามารถยับยั้งการเคลื่อนตัวของเซลล์ที่ทำให้เกิดการอักเสบในร่างกาย ได้แก่ Neutrophil Macrophage และ Lymphocyte (14,15) ปัจจุบัน ยา glucocorticoid มีทั้งรูปแบบรับประทานและยาใช้ภายนอก เช่น ยาเม็ด ครีม ขี้ผึ้ง โลชั่น ยาน้ำใส ได้แก่ hydrocortisone methylprednisolone dexamethasone betamethasone เป็นต้น โดยสามารถจำแนกระดับความแรงของการต้านการอักเสบ (Anti- Inflammatory potency) ของยาแต่ละชนิด (16) ดังตารางที่

1

ตารางที่ 1 การเทียบขนาดยา Glucocorticoid และค่าสัมประสิทธิ์ที่ใช้ในการคำนวณ Prednisolone equivalent dose (16)

Corticosteroid Conversion Chart		
Glucocorticoid	Approximate Equivalent dose (mg)	Relative Anti-Inflammatory Potency
Cortisone	25	0.8
Hydrocortisone	20	1.0
Methylprednisolone	4	5
Prednisolone	5	4
Dexamethasone	0.75	25

ในกรณีที่ต้องการคำนวณเปรียบเทียบความแรง โดยอ้างอิงจากขนาดเทียบยา Prednisolone (Prednisolone equivalent dose) ด้วยสูตรดังนี้ (16,17)

$$\text{Prednisolone equivalent dose} = \text{glucocorticoid dose (mg)} \times \frac{\text{Relative Anti-inflammatory potency of glucocorticoid}}{\text{Relative Anti-inflammatory potency of Prednisolone}}$$

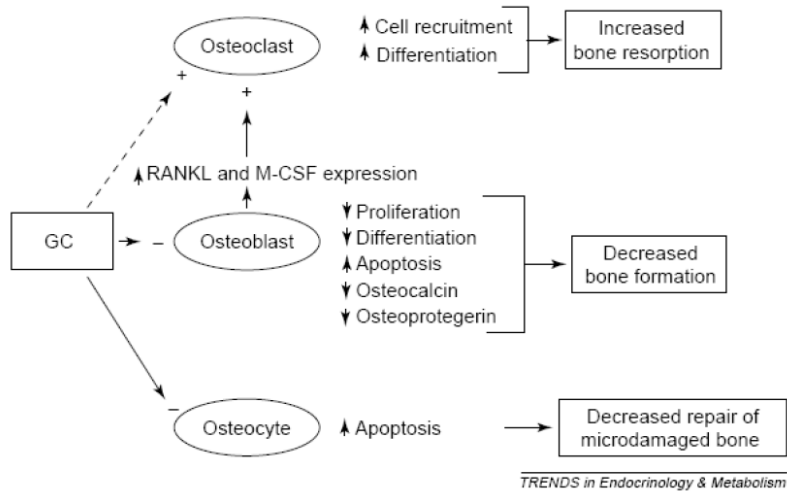
4.4 กลไกการเกิดโรคกระดูกพรุนจากการได้รับยา glucocorticoid

▪ ผลทางตรง (direct effect) แสดงดังรูปที่ 2

การยับยั้งการทำงานและลดอายุของ osteoblast ถือเป็นกลไกหลักของการสูญเสียมวลกระดูกจากการได้รับยา glucocorticoid จากกลไกยับยั้งกระบวนการ cell differentiation และ cell proliferation และเพิ่มการทำงานของ peroxisome proliferator activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) ซึ่งถือเป็น transcription factor ที่ยับยั้งการสร้าง osteoblast ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสร้างกระดูก อีกทั้งยังชักนำให้เกิดภาวะการตายปกติ (apoptosis) ของ osteoblast และ osteocyte ที่มีส่วนช่วยในการซ่อมแซมกระดูก นอกจากนี้ การได้รับยา glucocorticoid ยังส่งผลเพิ่มการสลายกระดูก (bone resorption) ด้วยกระบวนการเพิ่ม RANKL และ Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) expression ที่ส่งผลเพิ่มกระบวนการสร้าง osteoclast อีกทั้ง ยังลดภาวะการตายปกติส่งผลให้ osteoclast มีอายุยาวนานยิ่งขึ้น (1,11)

▪ ผลทางอ้อม (indirect effects)

ผลทางอ้อมจากยา glucocorticoid เพิ่มความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักจากการลดลงของมวลกล้ามเนื้อ (muscle mass) ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงการหกล้ม นอกจากนี้ ยังพบการสูญเสียมวลกระดูกจากกลไกอื่น ๆ ได้แก่ การลดการดูดซึมของแคลเซียม ลดการสังเคราะห์และเพิ่มการทำลายวิตามินดี 1,25 (OH)₂ D ที่เยื่อบุผิวลำไส้ การเพิ่มการขับออกของแคลเซียมที่ไต และการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เป็นต้น (18)



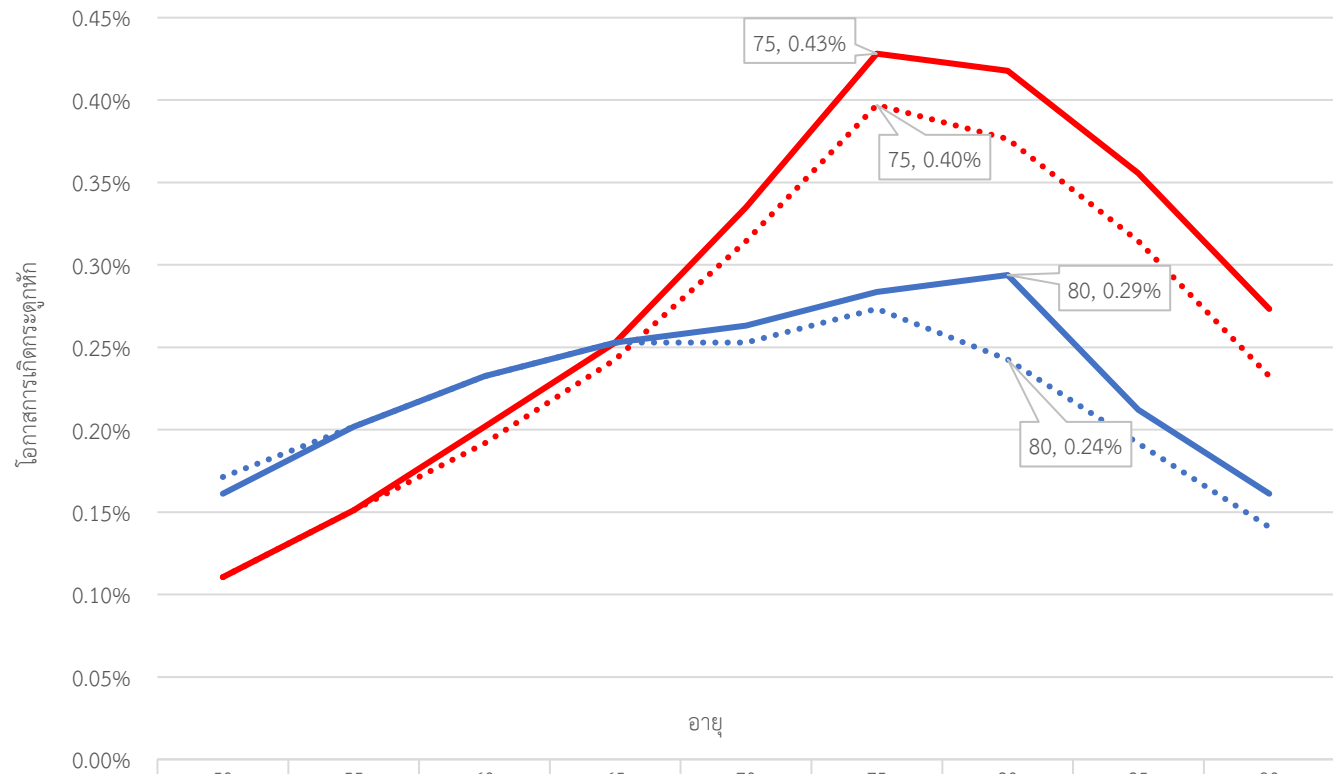
รูปที่ 2 ผลทางตรงของการสูญเสียมวลกระดูก จากการได้รับยา glucocorticoid (19)

ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักลดลงอย่างรวดเร็ว และพบการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นกระดูกที่ส่วน lumbar spine ภายใน 6 เดือนหลังหยุดยา glucocorticoid (20) อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่เพิ่มขึ้นจากยา glucocorticoid ไม่สามารถอธิบายจากการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูกเพียงอย่างเดียว (19,21)

4.5 ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค

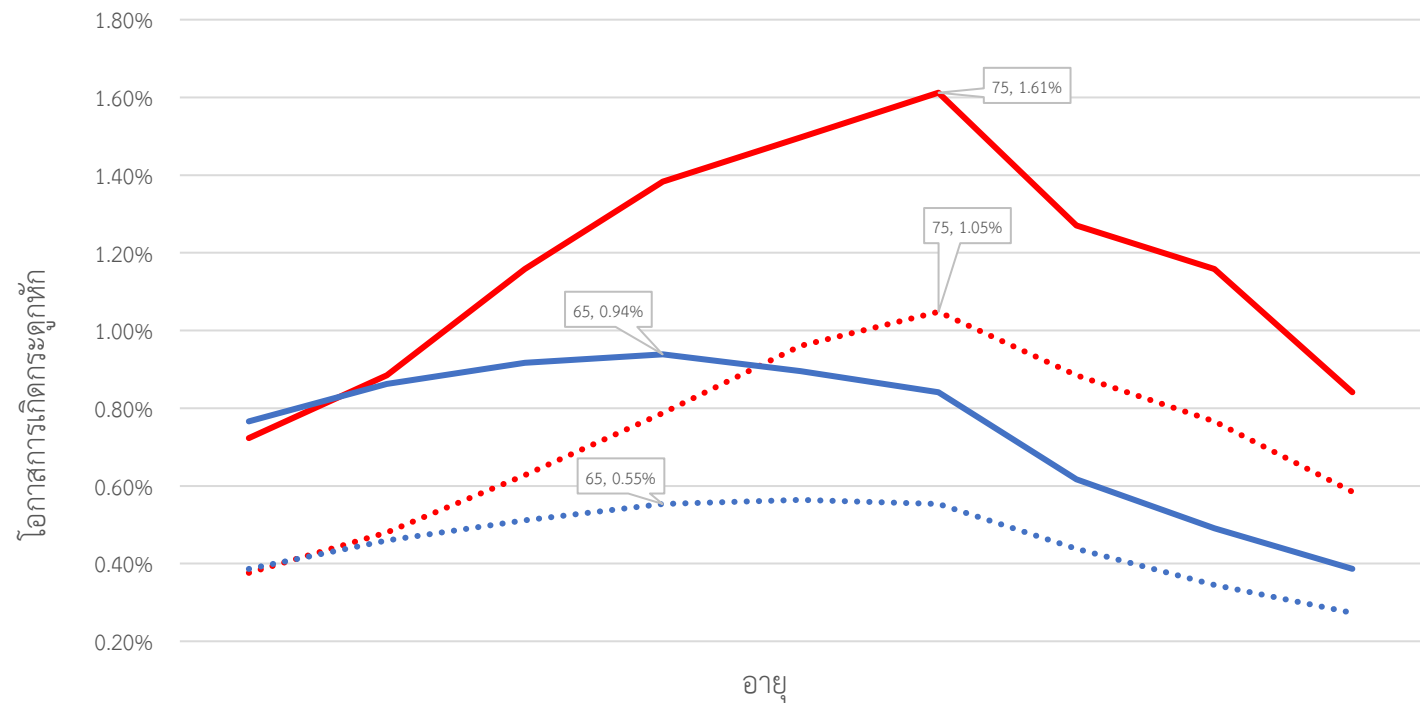
ข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริการายงานว่าในช่วงปี พ.ศ. 2542-2551 ร้อยละ 1.2 ของประชากรในประเทศที่มีอายุ 20 ปีขึ้นไป ได้รับยา glucocorticoid โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับยาอยู่ที่ 1,605.7 วัน หรือประมาณ 4 ปี และมีประชากรร้อยละ 28.8 ใช้น้ำ glucocorticoid เป็นระยะเวลา 5 ปีขึ้นไป ทั้งนี้ มีเพียงร้อยละ 8.6 ของผู้ที่ได้รับยา glucocorticoid ใช้น้ำกลุ่มบิสฟอสเฟต (biphosphonates) ควบคู่กัน เพื่อป้องกันการเกิดกระดูกพรุน (3) การใช้น้ำ glucocorticoid ยับยั้งกระบวนการสร้างกระดูก (bone formation) ส่งผลให้พบโรคกระดูกพรุนในผู้ที่ใช้น้ำ ผลข้างเคียงดังกล่าวมักเกิดที่ตำแหน่งกระดูกโปร่ง (trabecular bone) ซึ่งเป็นกระดูกชนิดที่พบมากในกระดูกสันหลัง และมีการรายงานอุบัติการณ์รายปี (annual incidence) ของการเกิดกระดูกสันหลังหักของผู้ที่เพิ่งเริ่มได้รับยา glucocorticoid ในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ร้อยละ 5.1 อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ที่ได้รับยา glucocorticoid มาช่วงระยะเวลาหนึ่ง มีอุบัติการณ์รายปี (annual incidence) ของการเกิดกระดูกสันหลังหักลดลงอยู่ที่ร้อยละ 3.2 (22)

ขณะที่ ประเทศไทยมีการศึกษาจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้น้ำ glucocorticoid เมื่อปี พ.ศ. 2550 (23) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ glucocorticoid และได้รับการตรวจความหนาแน่นมวลกระดูกอยู่ที่ร้อยละ 5.8 ซึ่งจำแนกเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ glucocorticoid และเป็นโรคกระดูกพรุนที่ร้อยละ 57.7 และผู้ป่วยที่ได้รับ glucocorticoid และเป็นโรคกระดูกบางที่ร้อยละ 38.5 จากที่กล่าวไปข้างต้นถึงผลทางอ้อมจากการได้รับยา glucocorticoid เพิ่มความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก ซึ่งปรากฏในผลการประเมินความเสี่ยงกระดูกหักจากเครื่องมือ FRAX® เมื่อเทียบระหว่างความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยกระดูกพรุนปฐมภูมิ (primary osteoporosis) และผู้ป่วยกระดูกพรุนจากการใช้น้ำ glucocorticoid พบว่า ความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักทั้งตำแหน่งสะโพก และตำแหน่งสำคัญอื่น ๆ มีมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา glucocorticoid ทั้งกลุ่มผู้หญิง และผู้ชายแสดงดังรูปที่ 3 และ รูปที่ 4



	50	55	60	65	70	75	80	85	90
Primary Osteoporosis (T-Score -2.5) women (hip)	0.11%	0.15%	0.19%	0.24%	0.31%	0.40%	0.38%	0.31%	0.23%
Primary Osteoporosis (T-Score -2.5) men (hip)	0.17%	0.20%	0.23%	0.25%	0.25%	0.27%	0.24%	0.19%	0.14%
Glucocorticoid Osteoporosis (T-Score -2.0) women (hip)	0.11%	0.15%	0.20%	0.25%	0.34%	0.43%	0.42%	0.36%	0.27%
Glucocorticoid Osteoporosis (T-Score -2.0) men (hip)	0.16%	0.20%	0.23%	0.25%	0.26%	0.28%	0.29%	0.21%	0.16%

รูปที่ 3 โอกาสการเกิดกระดูกหักใน 1 ปี ที่ตำแหน่งสะโพก (Hip fracture)
จากผลการประเมิน FRAX® จำแนกตามอายุและเพศ



	50	55	60	65	70	75	80	85	90
Primary Osteoporosis (T-Score -2.5) women (major)	0.38%	0.48%	0.63%	0.79%	0.96%	1.05%	0.88%	0.77%	0.59%
Primary Osteoporosis (T-Score -2.5) men (major)	0.39%	0.46%	0.51%	0.55%	0.56%	0.55%	0.44%	0.35%	0.27%
Glucocorticoid Osteoporosis (T-Score -2.0) women (major)	0.72%	0.88%	1.16%	1.38%	1.50%	1.61%	1.27%	1.16%	0.84%
Glucocorticoid Osteoporosis (T-Score -2.0) men (major)	0.77%	0.86%	0.92%	0.94%	0.90%	0.84%	0.62%	0.49%	0.39%

รูปที่ 4 โอกาสการเกิดกระดูกหักใน 1 ปี ที่ตำแหน่งสำคัญอื่น ๆ (Major osteoporotic fracture) จากผลการประเมิน FRAX® จำแนกตามอายุและเพศ

4.6 แนวทางเวชปฏิบัติของการประเมินและรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจากยา glucocorticoid

แนวทางเวชปฏิบัติจากมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 (9) ไม่ระบุถึงการรักษาที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจากการได้รับยา glucocorticoid ในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและการประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักของผู้ป่วยที่ได้รับ glucocorticoid ยึดเกณฑ์วินิจฉัยโรค โดยตรวจความหนาแน่นกระดูกและประเมินความเสี่ยงกระดูกหักด้วยเครื่องมือ เช่นเดียวกับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน มีรายละเอียดดังนี้

■ การตรวจความหนาแน่นกระดูก

องค์การอนามัยโลกและคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน ปี พ.ศ. 2564 ของประเทศไทย ได้แนะนำให้ใช้การวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง dual energy X-ray absorptiometry (DXA) เป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน (9,24) โดยให้ใช้ค่าความหนาแน่นของกระดูกที่วัดได้เปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของกระดูกในประชากรวัยหนุ่มสาว ซึ่งแสดงผลเป็นค่า T-score และกำหนดให้ค่าที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน (25,26) โดยองค์การอนามัยโลกได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยจำแนกตามค่า T-score

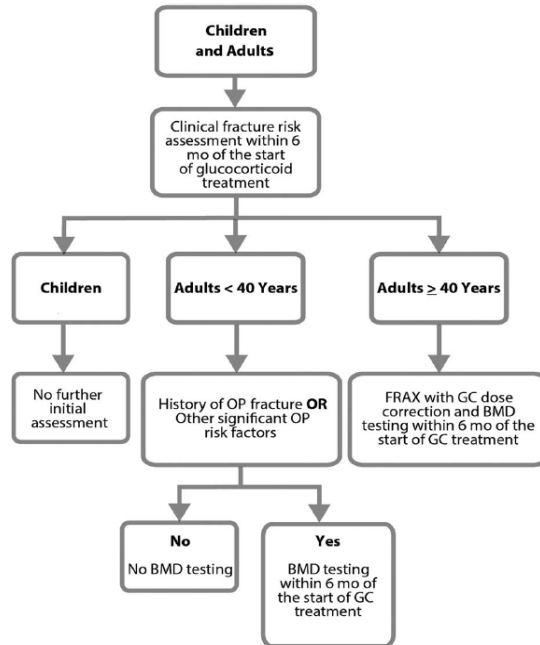
ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน

การวินิจฉัย	T-score
ปกติ (normal)	T-score มากกว่าหรือเท่ากับ -1
กระดูกบาง (low bone mass)	T-score ระหว่าง -1 และ -2.5
กระดูกพรุน	T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5
กระดูกพรุนระดับรุนแรง (Severe Osteoporosis)	T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ร่วมกับการมีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง*

หมายเหตุ: *กระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง หมายถึง การหักของกระดูกที่เกิดขึ้นจากอุบัติเหตุที่แรงกระแทกไม่มากไปกว่าการล้มจากทำย่น ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคกระดูกเมแทบอลิซึม ซึ่งในคนที่มีกระดูกปกติจะไม่มีการหักของกระดูกเกิดขึ้น ยกเว้น กระดูกชิ้นเล็ก เช่น กระดูกนิ้วมือ กระดูกนิ้วเท้า เป็นต้น

■ ข้อบ่งชี้ของการประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักและการตรวจความหนาแน่นกระดูก

ในการนี้ เนื่องจากแนวทางเวชปฏิบัติในประเทศไทยไม่ระบุการข้อบ่งชี้ของการตรวจความหนาแน่นกระดูกสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา GCs หากพิจารณาแนวทางการรักษา American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis ได้กำหนดข้อบ่งชี้การตรวจความหนาแน่นกระดูก ดังแผนภาพในรูปที่ 4 ผู้ป่วยที่ได้รับยา GC ต้องได้รับการประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก (Clinical fracture risk) ทุกราย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สำหรับในกรณีที่มีผู้ป่วยอายุ 40 ปีขึ้นไปที่ได้รับยา GC ต้องได้รับการประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักด้วย FRAX® (GC-Adjusted) และตรวจความหนาแน่นกระดูกภายใน 6 เดือนหลังเริ่มการรักษาด้วยยา GC ส่วนผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี จะแนะนำการตรวจความหนาแน่นกระดูก เพียงผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดกระดูกหักหรือมีปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนอื่น ๆ เท่านั้น (10)



รูปที่ 5 Protocol การพิจารณาตรวจความหนาแน่นกระดูกสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา glucocorticoid (10)

■ การประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก

องค์การอนามัยโลกได้แนะนำการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ด้วยเครื่องมือ Fracture Risk Assessment (FRAX®) ซึ่งเป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่พัฒนาขึ้นเพื่อใช้คำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในช่วงเวลา 10 ปี (27) ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับยารักษาโรคกระดูกพรุน ที่มีอายุระหว่าง 40-90 ปี โดยเก็บข้อมูลจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย ซึ่งประกอบด้วย อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการเกิดกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง บิดาหรือมารดากระดูกสะโพกหัก การสูบบุหรี่ การใช้ยา glucocorticoid โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคกระดูกพรุนแบบทุติยภูมิ และการดื่มแอลกอฮอล์ตั้งแต่ 3 ยูนิตต่อวัน โปรแกรมจะคำนวณหาความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสะโพกและกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก ได้แก่ clinical spine, hip, humerus และ forearm ในช่วงเวลา 10 ปี โดยรายงานค่าเป็นเปอร์เซ็นต์ แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ด้วยเครื่องมือ FRAX® ดังรูปที่ 3

ตารางที่ 3 เกณฑ์การจำแนกความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักของผู้ป่วยที่ได้รับยา glucocorticoid

ระดับความเสี่ยง	ผู้ป่วยอายุ 40 ปีขึ้นไป	ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี
ความเสี่ยงสูง (high fracture risk)	<p>เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> มีประวัติการเกิดกระดูกหัก (Prior OP fracture (s)) ค่า T-score ที่สะโพกหรือกระดูกสันหลังน้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ค่า FRAX® (GC-Adjusted) ของ 10-year risk of MOF \geq 20%, hip \geq 3% ได้รับยา GC \geq 30 mg ต่อวัน หรือ ขนาดยา cumulative GC \geq 5 grams ต่อปี 	<p>เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> มีประวัติการเกิดกระดูกหัก (Prior OP fracture (s)) ได้รับยา GC \geq 30 mg ต่อวัน หรือ ขนาดยา cumulative GC \geq 5 grams ต่อปี
ความเสี่ยงปานกลาง (moderate)	<p>เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ค่า FRAX® (GC-Adjusted) ของ 10-year risk of MOF \geq 10 และ $<$ 20%, hip $>$ 1 และ $<$ 3% 	<p>เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ได้รับยา GC \geq 7.5 mg ต่อวัน อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา \geq 6 เดือน และ ค่า Hip or spine BMD Z score $<$ -3 ตรวจพบการสูญเสียมวลกระดูก \geq 10% ที่สะโพกหรือกระดูกสันหลังภายใน 1-2 ปี
ความเสี่ยงต่ำ (low fracture risk)	<ul style="list-style-type: none"> FRAX® (GC-Adjusted) ของ 10-year risk of MOF $<$ 10%, hip \leq 1% 	ไม่พบปัจจัยอื่น ๆ นอกเหนือจากการได้รับ GC treatment

GC – glucocorticoid, MOF – major osteoporotic fracture, BMD – bone marrow density

■ การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับยา glucocorticoid

- การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacologic treatment)

แนะนำการให้ Calcium ขนาด 1,000 – 1,200 mg ต่อวัน และ vitamin D ขนาด 600 – 800 IU ต่อวัน (ระดับวิตามินดีเท่ากับ 20 ng/ml) (10) ร่วมกับการปรับพฤติกรรม (lifestyle modifications) ได้แก่ การปรับวิธีรับประทานอาหาร การควบคุมน้ำหนัก การงดบุหรี่ การออกกำลังกายด้วยวิธีการลงน้ำหนัก (regular weightbearing) การออกกำลังกายโดยใช้แรงต้าน (resistance training exercise) การลดการดื่มแอลกอฮอล์ (ไม่เกิน 1-2 แก้วต่อวัน)

การรักษาด้วยยาโรคกระดูกพรุน (osteoporosis treatment; OP treatment) (10)

1) กลุ่มยาบิสฟอสโฟเนต (biphosphonates)

ยาในกลุ่ม bisphosphonate เป็นยาสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างของ pyrophosphate ถือเป็นยาทางเลือกแรกที่ใช้สำหรับป้องกันการเกิดกระดูกหักและรักษาโรคกระดูกพรุน มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรค

กระดูกพรุนในผู้ชาย ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อีกทั้ง ยังป้องกันและรักษาผู้ที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ glucocorticoid พบหลักฐานป้องกันการเกิดกระดูกหักทั้งส่วนกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และกระดูกอื่น ๆ ที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (non-vertebral fracture) มีกลไกการออกฤทธิ์ช่วยลดการกีดเซาะกระดูก (anti-resorptive agents) ด้วยวิธีการยับยั้งการทำงานและลดอายุของ osteoclast อีกทั้งยังกระตุ้นการสร้างกระดูกของ osteoblast ยาในกลุ่ม BP ได้แก่ Alendronate Risedronate Ibandronate Zoledronic acid ถือเป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาโรคกระดูกพรุนสำหรับผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน และผู้ชายสูงอายุ (12)

Bisphosphonates มีทั้งในรูปแบบยารับประทานและยาฉีด เนื่องด้วยโครงสร้างของยาที่มีค่าการดูดซึมต่ำ สำหรับยาในรูปแบบรับประทาน จำเป็นต้องรับประทานยาก่อนอาหารอย่างน้อย 30 นาที ให้รับประทานยาพร้อมน้ำเปล่า ห้ามเคี้ยวหรือบดยา หลังจากรับประทานยาแล้วต้องอยู่ในท่าตรงเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที เพื่อป้องกันหลอดอาหารอักเสบจากการใช้ยา อาการข้างเคียงอื่นที่พบได้ ได้แก่ กระดูกกรามตาย (osteonecrosis of the jaw) กระดูกต้นขาแตก (atypical femoral fracture) ที่พบได้จากการใช้ยาในระยะยาว (12)

ระยะเวลาในการใช้ยาในผู้ป่วยกระดูกพรุนขึ้นกับความรุนแรงของภาวะกระดูกพรุน สำหรับผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนและชายวัยสูงอายุ American Association of Clinical Endocrinologists 2016 (10) แนะนำการรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลา 3-5 ปี แล้วหยุดพักการใช้ยา และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการติดตามค่ามวลกระดูกและ bone turnover markers โดยให้เริ่มกลับมาใช้ยาเมื่อมวลกระดูกลดลง bone turnover markers เพิ่มขึ้นหรือเมื่อกระดูกแตก ผู้ป่วยที่ใช้ยารับประทานต่อเนื่องนาน 5 ปีหรือได้รับยาทางหลอดเลือดดำนาน 3 ปีควรได้รับการประเมินภาวะกระดูกพรุน ความเสี่ยงกระดูกแตกและต้องติดตามการทำงานของไตระหว่างการให้ยา (12)

2) ยากลุ่มฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH & PTHrP Agonists)

ยาที่กระตุ้นการสร้างกระดูก (anabolic agent) ยาในกลุ่ม parathyroid hormone ที่ขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา 2 ชนิดคือ teriparatide (Forteo) และ abaloparatide (Tymlos) เนื่องจากราคาขายค่อนข้างสูง จึงเป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ทางเลือกแรกได้ ในประเทศไทยมีจำหน่ายเพียงยา teriparatide ซึ่งเป็น recombinant human parathyroid hormone (1-34) (PTH [1-34]) สำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน และผู้ชายที่มีภาวะกระดูกพรุนจากฮอร์โมนเพศต่ำที่มีข้อห้ามใช้หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอื่น ๆ นอกจากนี้ ผู้ที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid หรือสำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา bisphosphonates ประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดกระดูกหักของ teriparatide ไม่แตกต่างจากยา bisphosphonates มีรายงานประสิทธิภาพการรักษาของ teriparatide ร่วมกับ alendronate ดีกว่าการใช้ยาเดี่ยว อย่างไรก็ตามมีการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย teriparatide ต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือนสลับกับหยุดยา teriparatide 3 เดือนเป็นรอบต่อเนื่องร่วมกับการใช้ alendronate สัปดาห์ละครั้งมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาเดี่ยว และการใช้ teriparatide ร่วมกับ risedronate หรือ estrogen หรือ raloxifene หรือ denosumab มีประสิทธิภาพการรักษาดีกว่าการใช้ teriparatide อย่างเดียว (12)

การรักษาด้วยยา teriparatide ต้องได้รับการติดตามระดับแคลเซียม ฮอร์โมน PTH และ 25(OH)D ในเลือดอย่างสม่ำเสมอ ขนาดการใช้ยา คือ 20 ไมโครกรัมต่อวันฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ใช้ต่อเนื่องไม่เกิน 2 ปี เนื่องจากการใช้ยานานกว่า 2 ปีทำให้สูญเสียมวลกระดูกเพิ่มมากขึ้น ข้อห้ามใช้ของยานี้ ได้แก่ ผู้ที่มีภาวะ

แคลเซียมสูงก่อนใช้ยา ไตทำงานผิดปกติรุนแรง มีประวัติเป็นมะเร็งกระดูกหรือกล้ามเนื้อ มีโรคหรือภาวะที่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งกระดูก เด็กที่หัวกระดูก (epiphyses) ยังไม่ปิด ผู้ที่ต้องรักษากระดูกด้วยรังสี หรือมีภาวะ monoclonal โปรตีนในเลือดผิดปกติ (monoclonal gammopathies of uncertain significance: MGUS) (12)

3) ยากลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERM)

Raloxifene (Evista) เป็นยาในกลุ่ม SERM ที่ใช้สำหรับรักษากระดูกพรุนในหญิงหมดประจำเดือน แต่อย่างไรก็ตาม American College of Physicians 2017 () ไม่แนะนำให้ใช้ estrogen หรือ raloxifene รักษาภาวะกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน แม้ raloxifene สามารถลดความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมและลด low-density lipoprotein cholesterol (LDL) แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน โรคหลอดเลือดสมองและอาการร้อนวูบวาบ โดยทั่วไปยานี้ใช้ในขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับยาตัวอื่น ๆ ได้แก่ bazedoxifene ปัจจุบันยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย (12)

4) ยากลุ่ม Anti-RANKL

Denosumab (Prolia) เป็น humanized monoclonal antibody ต่อ RANKL ออกฤทธิ์ลดการทำงานของ osteoclast มีข้อบ่งใช้สำหรับภาวะกระดูกพรุนในเพศชายและผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกหักสูง หรือผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้หรือไม่ตอบสนองต่อยาอื่น ๆ นอกจากนี้ ยา denosumab มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะกระดูกพรุน เช่น ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับยาต้านแอนโดรเจนหรือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยา aromatase inhibitor เนื่องจากยาไม่ถูกขับออกทางไตจึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ขนาดการใช้ยาคือ 60 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 6 เดือนโดยอาจใช้ต่อเนื่องเป็นเวลา 3 ปี ประสิทธิภาพการรักษาของ denosumab เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ teriparatide (12)

แนวทางเวชปฏิบัติ American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis ได้แนะนำการรักษาโดยจำแนกตามระดับความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักที่ประเมินในผู้ป่วยที่ได้รับยา glucocorticoid ดังตารางที่ 3 (28) โดยมีข้อแนะนำการรักษา ดังตารางที่ 4 พบว่า สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไป แนะนำการให้ยา oral bisphosphonate เป็นอันดับแรก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักอยู่ในระดับปานกลาง (Conditional recommendation) ถึงสูง (Strong recommendation) เท่านั้น และสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักในระดับต่ำ ไม่จำเป็นต้องให้ยา OP treatment (Strong recommendation) โดยพิจารณาให้ Calcium และ Vitamin D ร่วมกับ การปรับพฤติกรรมในทุกระดับความเสี่ยง (Conditional recommendation) (28)

ตารางที่ 4 ข้อแนะนำการรักษาสำหรับผู้ป่วยอายุ 40 ปีขึ้นไป ที่ระดับความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักต่าง ๆ (28)

ระดับความเสี่ยง	การรักษาด้วย OP treatment	Certainty of evidence
สูง	พิจารณาใช้ยากลุ่ม oral bisphosphonates เป็นอันดับแรก	Strong recommendation
	พิจารณาให้ยา bisphosphonates ทางหลอดเลือดดำ ยา กลุ่ม PTH & PTHrP Agonists หรือ Denosumab	Conditional recommendation

ระดับความเสี่ยง	การรักษาด้วย OP treatment	Certainty of evidence
ปานกลาง	พิจารณาให้ยา oral bisphosphonates, IV bisphosphonates, ยากลุ่ม PTH & PTHrP Agonists หรือ Denosumab	Conditional recommendation
ต่ำ	ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย OP treatment	Strong recommendation

หมายเหตุ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Glucocorticoid ที่มีขนาดยา Prednisolone equivalent dose ≥ 2.5 mg ต่อวัน เป็นเวลามากกว่า 3 เดือน ให้พิจารณาให้ Calcium และ Vitamin D ร่วมกับ lifestyle modification ทุกราย (Conditional recommendation)

ตารางที่ 5 ข้อเสนอแนะการรักษาผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปีที่ระดับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักต่าง ๆ (28)

ระดับความเสี่ยง	การรักษาด้วย OP treatment	Certainty of evidence
สูง	พิจารณาให้ยา oral bisphosphonates, IV bisphosphonates, ยากลุ่ม PTH & PTHrP Agonists หรือ Denosumab	Conditional recommendation
ปานกลาง	พิจารณาให้ยา oral bisphosphonates, IV bisphosphonates, ยากลุ่ม PTH & PTHrP Agonists หรือ Denosumab	Conditional recommendation
ต่ำ	ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย OP treatment	Strong recommendation

หมายเหตุ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Glucocorticoid ที่มีขนาดยา Prednisolone equivalent dose ≥ 2.5 mg ต่อวัน เป็นเวลามากกว่า 3 เดือน ให้พิจารณาให้ Calcium และ Vitamin D ร่วมกับ lifestyle modification ทุกราย (Conditional recommendation)

แนวทางการรักษาด้วย OP treatment ดังตารางที่ 5 สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี แนะนำการให้ยากลุ่ม oral bisphosphonate, IV bisphosphonate, ยากลุ่ม PTH & PTHrP Agonists หรือ Denosumab โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงระดับปานกลางถึงสูง (Conditional recommendation) และสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักในระดับต่ำ ไม่จำเป็นต้องให้ยา OP treatment (Strong recommendation) โดยพิจารณาให้ Calcium และ Vitamin D ร่วมกับการปรับพฤติกรรมในทุกระดับความเสี่ยง (Conditional recommendation) (28)

▪ **การติดตามการรักษาและหยุดยารักษากระดูกพรุน**

การรักษากระดูกพรุนสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา glucocorticoid พิจารณาเริ่มให้การรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ความเสี่ยงในระดับปานกลางถึงสูง โดยอ้างอิงจากเกณฑ์การจำแนกดังตารางที่ 3 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังคงได้รับยา glucocorticoid และได้รับการรักษาด้วย OP treatment ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการติดตามและประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก และตรวจ BMD ทุก 2-3 ปี (10) เพื่อติดตามผลการรักษาและพิจารณาประเมินการรักษาตามเงื่อนไข และพิจารณาหยุดยารักษาโรคกระดูกพรุน ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อเสนอแนะการติดตามการรักษาและพิจารณาหยุดยารักษากระดูกพรุน (10)

เงื่อนไข	ผลการประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก	ข้อเสนอแนะการรักษา
กรณีที่ผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยยา glucocorticoid แล้ว	Low	พิจารณาหยุดยา OP treatment พิจารณาให้ calcium และ vitamin D ต่อเนื่อง (Conditional recommendation)
	Moderate / high	พิจารณาให้การรักษาด้วย OP treatment ร่วมกับ calcium และ vitamin D ต่อเนื่อง (Strong recommendation)
	ผู้ป่วยเกิดกระดูกหักหลังได้รับการรักษาด้วย oral	พิจารณาให้การรักษาทางเลือกอื่น ๆ ได้แก่ teriparatide denosumab หรือพิจารณาให้ IV

เงื่อนไข	ผลการประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก	ข้อแนะนำการรักษา
กรณีที่ผู้ป่วยยังคงได้รับยา glucocorticoid	bisphosphonate ตั้งแต่ 18 เดือนขึ้นไป หรือ พบการสูญเสียความหนาแน่นกระดูก $\geq 10\%$	bisphosphonate ในกรณีพบการรักษาที่ล้มเหลวจากปัญหาการดูดซึมยา bisphosphonate ชนิดรับประทาน (Conditional recommendation)
	ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย oral bisphosphonate ครบระยะเวลา 5 ปี และยังคงมีความเสี่ยงกระดูกหักอยู่ในระดับปานกลางถึงสูง	พิจารณาให้การรักษาทางเลือกยาอื่น ๆ หรือพิจารณาให้ IV bisphosphonate ในกรณีพบการรักษาที่ล้มเหลวจากปัญหาการดูดซึมยา bisphosphonate ชนิดรับประทาน (Conditional recommendation)

หากพิจารณาติดตามการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยหยุดยา glucocorticoid พบว่า ไม่มีข้อแนะนำถึงระยะเวลาการรักษาที่แน่นอน การพิจารณาเริ่มให้การรักษาหรือหยุดยารักษากระดูกพรุน ขึ้นอยู่กับระดับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักของผู้ป่วย หลังหยุดยา glucocorticoid โดยจะพิจารณาหยุดการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักอยู่ในระดับต่ำเท่านั้น (10)

4.7 สิทธิประโยชน์ด้านยาในปัจจุบัน

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา alendronate สำหรับข้อบ่งใช้ผู้ป่วยภาวะกระดูกพรุนจากยา glucocorticoid โดยอ้างอิงตามมติคณะทำงานเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม bisphosphonate และเป็นทางเลือกแรกที่สอดคล้องกับแนวทางการรักษาด้วยยาที่ทบทวนข้างต้น

ยา alendronate เป็นยารักษาภาวะกระดูกพรุนในกลุ่ม bisphosphonate ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 ขนาดที่มีจำหน่ายในปัจจุบันเป็นเม็ด ขนาด 70 มิลลิกรัม ราคา 25 บาทต่อเม็ด (30) โดยมีข้อบ่งชี้การใช้ยา ได้แก่ ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน รักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ชาย รักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยากลุ่ม glucocorticoid และรักษาโรคพาเจท (Paget disease) อย่างไรก็ตาม แมื่อยา alendronate ได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ (บัญชี ง) และสั่งใช้กับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนเป็นที่เรียบร้อยแล้ว แต่ยังไม่ครอบคลุมถึงข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยภาวะกระดูกพรุนจากยา glucocorticoid โดยผู้ป่วยต้องเข้าเกณฑ์เงื่อนไขครบทุกข้อ ดังนี้ (31)

- 1) ผู้หญิงอายุ 65 ปีขึ้นไป ที่เคยมีประวัติกระดูกสะโพกหัก
- 2) มีค่า bone mineral density T score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5
- 3) ให้อาหารในแต่ละรอบเป็นระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี จากนั้นหยุดยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปี

4.8 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ที่ศึกษาความคุ้มค่าของการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid ตามที่ระบุในแนวทางเวชปฏิบัติ โดยเป็นการศึกษาในมุมมองทางระบบสุขภาพของรัฐบาล ผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยยา alendronate เป็นระยะเวลา 5 ปี ตาม

คำแนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติมีความคุ้มค่าในกลุ่มผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน เมื่อเปรียบเทียบกับការไม่รักษา และการวิเคราะห์ฉากทัศน์ (scenario analysis) พบว่าสถานการณ์ที่ดีที่สุดและมีความคุ้มค่า คือ การรักษาผู้ป่วยกลุ่มผู้หญิงอายุ 45 ปี ที่มีค่าความหนาแน่นของกระดูก (Bone Mineral Density: BMD) ร้อยละ 70 ของค่าเฉลี่ยปกติในกลุ่มคนที่เป็นวัยหนุ่มสาว (Young Adult Mean: YMD) ด้รับยา glucocorticoid 10 มิลลิกรัมต่อวัน และมีประวัติการเกิดกระดูกหัก นอกจากนี้ ตัวแปรที่ส่งผลให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) มีค่าต่ำลง ได้แก่ ผู้ป่วยอายุน้อย ค่า BMD ต่ำ และ ด้รับยา glucocorticoid ในปริมาณสูง (32)

4.9 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศไทย

ในประเทศไทยยังไม่พบการศึกษาความคุ้มค่าของยา alendronate สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมาของ HITAP เรื่อง การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา alendronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุและผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่า การใช้ยา alendronate รักษาโรคกระดูกพรุนปฐมภูมิ (primary osteoporosis) ในกลุ่มผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยตั้งแต่อายุ 50 ปีขึ้นไป ขณะที่กลุ่มผู้ชายสูงอายุมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยที่อายุ 65 ปีขึ้นไป (33) ดังนั้น การศึกษาความคุ้มค่าสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของโรคกระดูกพรุนทุติยภูมิ (secondary osteoporosis) เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาตัดสินใจบรรจุรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงมีส่วนสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้าถึงการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

5. ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินงาน

5.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ด้วยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-Utility Analysis) และผลกระทบต่อด้านงบประมาณ (Budget Impact Analysis) ของการรักษาด้วยยา alendronate ในเงื่อนไขการรักษาโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid ตามแนวทางคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564 ทั้งนี้ สามารถสรุปเป็นข้อมูลตามหลักเกณฑ์ PICO ได้แก่ ประชากร (P: Population), เทคโนโลยี/โปรแกรม/บริการทางสุขภาพ (I: Intervention), แนวทางการรักษาเดิม (C: Comparator) และผลลัพธ์ที่ต้องการ (O: Outcome) ดังตารางที่

7

ตารางที่ 7 สรุปหลักเกณฑ์ PICO

หัวข้อย่อยของ PICO	รายละเอียด
ประชากรที่ศึกษา (P)	ผู้ป่วยที่ด้รับการวินิจฉัยเป็นโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid
มาตรการที่สนใจ (I)	การรักษาด้วยยา alendronate
มาตรการเปรียบเทียบ (C)	ไม่มีการรักษา
ผลลัพธ์ที่ต้องการ (O)	คุณภาพชีวิต (Quality-Adjusted-Life-Year: QALY)

หมายเหตุ มาตรการที่สนใจและมาตรการเปรียบเทียบ จะได้รับการรักษาด้วย calcium และ vitamin D ทุกวัย

โดยมีขั้นตอนดำเนินการศึกษาดังต่อไปนี้

- 1) ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องเพื่อจัดทำร่างข้อเสนอการประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของรายการยาที่ได้รับมอบหมาย
- 2) จัดประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียครั้งที่ 1 เพื่อกำหนดขอบเขตของการศึกษา ประกอบด้วย ตัวแทนแพทย์จากราชวิทยาลัยในสาขาที่เกี่ยวข้อง ตัวแทนจากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติ ด้านการคัดเลือกยา ตัวแทนจากกองทุนประกันสุขภาพ ตัวแทนจากภาคเอกชน เช่น สมาคมผู้ศึกษาและผลิตเภสัชภัณฑ์ สมาคมไทยอุตสาหกรรมผลิตยาแผนปัจจุบัน เป็นต้น
- 3) จัดทำข้อเสนอโครงร่างวิจัย เพื่อประเมินด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของรายการยาที่ได้รับมอบหมายเพื่อเสนอต่อคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข
- 4) ประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขด้วยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ คือ markov model เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ของการให้บริการในแต่ละมาตรการที่ประเมิน รวมถึงวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ
- 5) จัดประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียครั้งที่ 2 เพื่อพิจารณาผลการศึกษาเบื้องต้น

5.2 มาตรการที่สนใจและมาตรการเปรียบเทียบ

มาตรการ	รายละเอียด
มาตรการที่สนใจ (I)	การรักษาด้วยยา alendronate
มาตรการเปรียบเทียบ (C)	ไม่มีการรักษา

5.3 มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ซึ่งพิจารณาครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงที่เกิดขึ้นกับผู้ให้บริการและผู้ป่วย และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณภายใต้มุมมองของรัฐบาลที่รับผิดชอบด้านงบประมาณ (budget holder perspective) เพื่อประมาณภาระทางการเงินที่จะเกิดกับภาครัฐ

5.4 กรอบเวลา

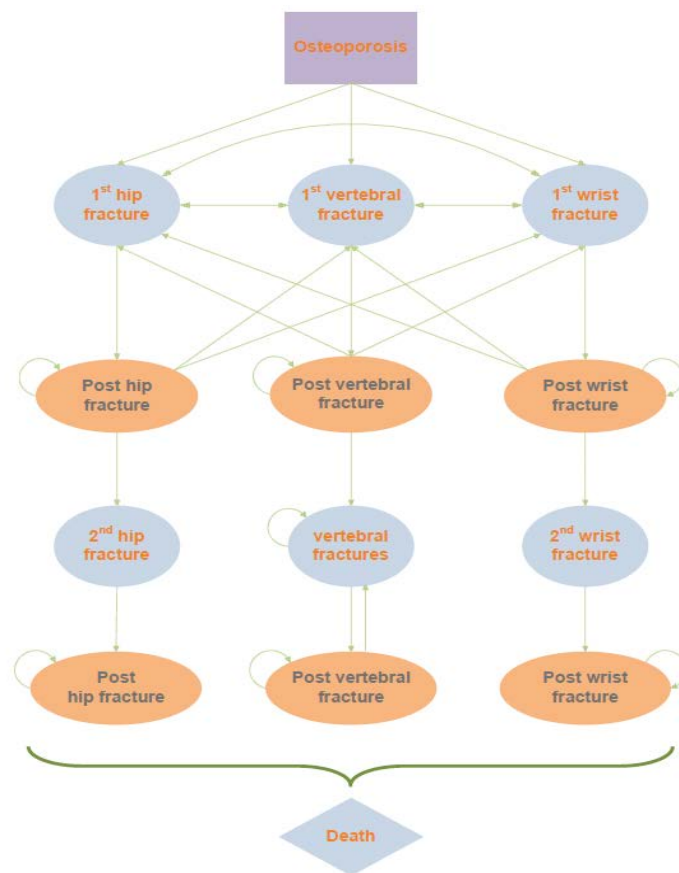
การกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมช่วงเวลาตลอดชีวิต (life time) โดยใช้วิธีประมาณการณ์ด้วยแบบจำลอง และสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดกรอบเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

5.5 อัตราปรับลด

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มากกว่า 1 ปี จึงมีการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราปรับลดเท่ากับร้อยละ 3 และวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ที่ใช้้อัตราลดร้อยละ 0 และ 6 ตามคำแนะนำในคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 3 (34) อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนผลกระทบที่แท้จริง

5.6 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

การศึกษานี้เปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ของการใช้ยา alendronate ในเงื่อนไขการรักษาโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid ด้วยแบบจำลอง Markov ที่ใช้ในการศึกษานี้ เป็นแบบจำลองเดิมของการศึกษาเมื่อปี พ.ศ. 2556 (35) โดยจำลองสถานะทางสุขภาพ (health state) ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ได้แก่ สภาวะกระดูกสันหลังหัก (vertebral fractures) สภาวะภายหลังกระดูกสันหลังหัก (post vertebral fractures) สภาวะกระดูกสะโพกหัก (hip fractures) สภาวะภายหลังกระดูกสะโพกหัก (post hip fractures) สภาวะกระดูกข้อมือหัก (wrist fractures) สภาวะภายหลังกระดูกข้อมือหัก (post wrist fractures) โดยผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนสามารถเกิดโอกาสกระดูกหักต่าง ๆ และเกิดโอกาสเสียชีวิตทั้งจากกระดูกหักและจากสาเหตุอื่น ๆ และแบบจำลองนี้กำหนดให้ผู้ป่วยอยู่ในแต่ละสภาวะเป็นเวลา 1 ปี (cycle)



รูปที่ 7 แบบจำลอง Markov แสดงการดำเนินไปของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (35)

5.7 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองนี้จะเลือกใช้โดยประเมินความน่าเชื่อถือของข้อมูล และให้ความสำคัญกับข้อมูลในประเทศไทยก่อน จากนั้นจึงเลือกข้อมูลในพื้นที่ภาคเอเชีย และหากไม่มีข้อมูลจากทั้งสองแหล่งจึงใช้ข้อมูลต่างประเทศเป็นลำดับต่อมา หากข้อมูลในประเทศมีคุณภาพไม่ดีพอ นักวิจัยจะเลือกใช้การสืบค้นทบทวนวรรณกรรมจากต่างประเทศ

1. ความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหัก

การคำนวณความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักสำหรับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid นั้น จะใช้เครื่องมือ FRAX® ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ซึ่งเป็นเครื่องมือที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก (36) แต่เนื่องด้วยการประเมินความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักด้วยเครื่องมือ FRAX® นั้นจะมีความแตกต่างกันตามลักษณะทางกายภาพและพื้นที่ตั้งของแต่ละประเทศ ทำให้การประเมินความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักด้วยเครื่องมือ FRAX® นั้นต้องมีการปรับปรุงวิธีการคำนวณให้เหมาะสมตามแต่ละเชื้อชาติเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่มีความถูกต้องและแม่นยำมากที่สุด ซึ่งในปัจจุบันเครื่องมือ FRAX® นั้นได้มีการศึกษาและพัฒนาเครื่องมือเพื่อการประเมินความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักสำหรับประชากรในประเทศไทยโดยเฉพาะ (27)

โดยข้อมูลที่ใช้ในเครื่องมือ FRAX® ประกอบไปด้วย 2 ส่วน ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และค่าความหนาแน่นของกระดูก (T-Score) ส่วนที่ 2 ข้อมูลปัจจัยเสี่ยง โดยในการศึกษานี้จะกำหนดให้ผู้ป่วยทุกรายมีปัจจัยเสี่ยง 1 ข้อ ได้แก่ “กลูโคคอร์ติคอยด์” กล่าวคือผู้ป่วยได้รับยากลูโคคอร์ติคอยด์หรือได้รับยา prednisolone หรือได้รับยา glucocorticoid ที่มีขนาดยา prednisolone equivalent ชนิดรับประทานขนาดตั้งแต่ 5 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไปเป็นระยะเวลาเกินกว่า 3 เดือน (หรือเทียบเท่า) จากนั้นบันทึกค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก (hip fracture) และที่ตำแหน่งสำคัญอื่น ๆ (major osteoporosis fracture) โดยบันทึกค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ตั้งแต่อายุ 40-90 ปี ที่มีค่าความหนาแน่นของกระดูก (T-Score) ตั้งแต่ค่า -1 ถึง -4 ข้อมูลน้ำหนักและส่วนสูงอ้างอิงตามค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายในประชากรไทยจำแนกตามเพศและกลุ่มอายุจากการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 6 พ.ศ. 2562-2563 (37) อย่างไรก็ตาม เนื่องจากขนาดยา glucocorticoid ที่ใช้ ถือเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก (1,7,8) ด้วยเหตุนี้การศึกษานี้จึงเลือกใช้ค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา glucocorticoid (FRAX-GC adjusted) ที่ปรับด้วยค่าสัมประสิทธิ์ที่เปลี่ยนแปลงตามขนาดยา glucocorticoid ที่ผู้ป่วยได้รับ (28,29)

เนื่องจากเครื่องมือ FRAX® นั้นเป็นเครื่องมือประเมินความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก และที่ตำแหน่งสำคัญอื่นๆ การศึกษานี้จึงได้ทำการปรับค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ให้เป็นความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักในแต่ละปีด้วยการคำนวณอัตราการเกิดกระดูกหักต่อปีด้วยสมการดังนี้ (38)

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

กำหนดให้ r คือ อัตรา (rate); p คือ ความน่าจะเป็น (probability); t คือ เวลา (time) จากนั้นเมื่อได้ค่าอัตราการเกิดกระดูกหักต่อปีแล้วจึงทำการแปลงค่าดังกล่าวให้เป็นค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 1 ปีด้วยสมการดังนี้ (38)

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

กำหนดให้ p คือ ความน่าจะเป็น (probability); r คือ อัตรา (rate); t คือ เวลา (time) จากนั้นจึงนำค่าความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 1 ปีที่ได้จากสมการดังกล่าวไปใช้แบบจำลองต่อไป

ทั้งนี้ เนื่องจากเครื่องมือ FRAX® สามารถประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้เฉพาะที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก และที่ตำแหน่งสำคัญอื่นๆ คณะผู้วิจัยจึงกำหนดให้ความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญอื่น ๆ คือ ความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) โดยที่ความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งข้อมือ (wrist fracture) คณะผู้วิจัยจะอ้างอิงข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมต่างประเทศ (39) โดยพิจารณาข้อมูลอ้างอิงที่สอดคล้องกับแบบจำลองของการศึกษา

2. ประสิทธิภาพของยา

การวัดผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาโรคกระดูกพรุนในการศึกษานี้เป็นการวัดผลลัพธ์ในรูปของค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิดกระดูกหักชนิดต่างๆ ในกลุ่มคนที่ได้รับยามาตรการที่สนใจ และเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (หรือตัวเปรียบเทียบ) ด้วยวิธีการทบทวนวรรณกรรมโดยใช้คำค้น (search term) ดังตารางที่ 8 นักวิจัยทำการสืบค้นวรรณกรรมจากฐานข้อมูล Database ได้แก่ Pubmed เป็นต้น เมื่อทำการคัดเลือกบทความจะพิจารณาและคัดเลือกโดยประเมินจากชื่อเรื่องและบทความที่มีความเกี่ยวข้องตามเกณฑ์ในการคัดเลือก (inclusion criteria) และคัดออก (exclusion criteria) ดังนี้

ตารางที่ 8 คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นข้อมูล

Boolean	คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นข้อมูล	
1. กลุ่มประชากร		
	โรคกระดูกพรุน	("Osteoporosis"[MeSH Terms]
OR	โรคกระดูกบาง	"osteopenia"[All Fields]
OR	ภาวะสูญเสียกระดูก	"bone loss"[All Fields])
AND	ผู้ป่วยที่ได้รับยา glucocorticoid	("Glucocorticoids"[MeSH Terms] OR "glucocorticoid*" [All Fields] OR "corticosteroid*" [All Fields] OR "steroid*" [All Fields] OR "Steroids"[MeSH Terms] OR "glucocorticoid induce*" [All Fields] OR "corticosteroid induce*" [All Fields] OR "steroid induce*" [All Fields])
2. มาตรการที่สนใจ		
	Alendronate	"Alendronate"[MeSH Terms]
OR		"Diphosphonates"[MeSH Terms]
OR		"bisphosphonate"[Title]
3. มาตรการเปรียบเทียบ		

Boolean	คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นข้อมูล	
4. ผลลัพธ์		
OR	การเกิดกระดูกหัก	("fractures, bone"[MeSH Terms] OR "Hip Fractures"[MeSH Terms] OR ("Spinal Fractures"[MeSH Terms] OR "vertebra*" [All Fields]) OR "Wrist Fractures"[MeSH Terms])

■ **เกณฑ์คัดเข้า**

- 1) ประเภทของการศึกษา: การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) หรือ Randomized Controlled Trials (RCTs) ที่ไม่จำกัดช่วงเวลาการตีพิมพ์
- 2) ประเภทของกลุ่มประชากร: คนที่เป็นโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิจากการได้รับยา glucocorticoid หรือเคยกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนและได้รับยา glucocorticoid
- 3) เป็นการศึกษาที่วัดผลลัพธ์ของการเกิดกระดูกหัก ได้แก่ vertebral fracture, hip fracture wrist fracture หรือ non-vertebral fracture
- 4) เป็นการศึกษาภาษาอังกฤษที่สามารถเข้าถึงการศึกษฉบับเต็มได้

■ **เกณฑ์คัดออก**

- 1) งานวิจัยไม่มีนิพนธ์ต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
- 2) งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ
- 3) เป็นบทบรรณาธิการ จดหมายข่าว หรือรายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ไม่ได้เขียนเป็นภาษาอังกฤษ
- 4) ผลลัพธ์ของการศึกษาไม่มีการนำเสนอเป็นการเกิดกระดูกหักเป็นหลัก เช่น นำเสนอเป็นการเปลี่ยนแปลงของ BMD เป็นต้น

การศึกษานี้เลือกใช้โดยประเมินความน่าเชื่อถือของข้อมูล และให้ความสำคัญกับการศึกษาตามหลักการลำดับชั้นของหลักฐาน (Hierarchy of evidence) โดยพิจารณาเลือกใช้การศึกษาศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และ RCT ตามลำดับ

5. ต้นทุน

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม ดังนั้น ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ได้แก่ ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ โดยพิจารณาต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid ในฐานข้อมูลคำรักษาพยาบาลของผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอกของสำนักพัฒนากลุ่มโรคร่วมไทย (สรท.) ที่วิเคราะห์ต้นทุนการให้บริการจากฐานข้อมูลโรงพยาบาลทุกระดับในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข (40) ขณะที่ราคายาอ้างอิงจากราคาตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา พ.ศ. 2566 (41) และทบทวนข้อมูลการศึกษาในอดีตที่สัมภาษณ์ผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายต่าง ๆ เพื่อใช้เป็นต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ นอกจากนี้ ค่าใช้จ่ายทั้งหมดจะถูกปรับค่าให้เป็นต้นทุนในปี พ.ศ. 2566 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index: CPI) ในหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา (42) โดยข้อมูลที่กล่าวข้างต้นสามารถแบ่งเป็นตัวแปรชนิดต่าง ๆ ได้ดังนี้

5.1 ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ เริ่มตั้งแต่การตรวจวินิจฉัย การรักษาเบื้องต้น และการรักษาต่อเนื่อง ที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล โดยวิเคราะห์ฐานข้อมูลค่ารักษาของผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอกของสำนักพัฒนากรมโรคร่วมไทย (สรท.) ที่แบ่งตามระดับของโรงพยาบาล ได้แก่ โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชน การวิเคราะห์ข้อมูลใช้รหัส ICD-10 และ ICD-9 ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid โดยแบ่งตามบริเวณที่เกิดกระดูกหัก ได้แก่ สะโพก กระดูกสันหลัง และข้อมือ แล้ววิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนตามช่วงอายุ และเพศของผู้ป่วย รหัส ICD-10 และ ICD-9 ที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลรายละเอียดตั้งภาคผนวก ก และตัวอย่างตารางการวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนรายละเอียดตั้งภาคผนวก ข

5.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์

ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ ได้แก่ ต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการเจ็บป่วยและการรักษา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล อุปกรณ์การอำนวยความสะดวก เช่น การปรับปรุงบ้านพักให้ผู้ป่วยใช้รถเข็นได้ รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care) ซึ่งมาจากการสอบถามรายได้ที่สูญเสียจากการขาดงานเพื่อพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัดหมาย และ/หรือเพื่อดูแลผู้ป่วยที่บ้าน โดยต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ในการศึกษานี้ มาจากการทบทวนข้อมูลการศึกษาในอดีตที่สัมภาษณ์ผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายต่าง ๆ

6. ค่าอรรถประโยชน์

ค่าอรรถประโยชน์ของประชากรไทยทั่วไปได้จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2561 (24) ซึ่งเป็นการศึกษาค่าอรรถประโยชน์โดยใช้เครื่องมือ EQ-5D-5L จากกลุ่มตัวอย่างคนไทย เมื่อพิจารณาข้อมูลในการศึกษา พบว่า ค่าอรรถประโยชน์โดยเฉลี่ยในช่วงอายุ 40-90 ปี เท่ากับ 0.904 ซึ่งค่าอรรถประโยชน์ดังกล่าวใช้เป็นค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน เนื่องจากหลายการศึกษาระบุว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ยังไม่เคยกระดูกหักนั้นไม่แตกต่างจากคนทั่วไป (43) สำหรับผู้ที่กระดูกหักชนิดต่าง ๆ จะใช้ค่าอรรถประโยชน์ของประชากรไทยทั่วไปปรับด้วยค่าตัวคูณอ้างอิง (reference case multipliers) ที่ได้จากรวบรวมข้อมูลที่ทบทวนจากการศึกษา (44)

ตัวแปร	แหล่งข้อมูล
1. ความน่าจะเป็น	
ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา GLUCOCORTICOID <ul style="list-style-type: none"> ● ผู้ชายสูงอายุ ● ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 	การวิเคราะห์ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ การเบิกชดเชยค่าบริการทางการแพทย์ (e-Claim) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)
โอกาสเกิดกระดูกสะโพกหัก <ul style="list-style-type: none"> ● ผู้ชายสูงอายุ ● ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 	ทบทวนวรรณกรรมในประเทศ
โอกาสเกิดกระดูกสันหลังหัก <ul style="list-style-type: none"> ● ผู้ชายสูงอายุ 	

ตัวแปร	แหล่งข้อมูล
<ul style="list-style-type: none"> ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 	
โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหัก <ul style="list-style-type: none"> ผู้ชายสูงอายุ ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน 	
2. ประสิทธิภาพของยา Alendronate (RR)	
<ul style="list-style-type: none"> ประสิทธิผลสำหรับป้องกันกระดูกสันหลังหัก 	ทบทวนวรรณกรรมต่างประเทศ
<ul style="list-style-type: none"> ประสิทธิผลสำหรับป้องกันกระดูกสะโพกหัก 	
<ul style="list-style-type: none"> ประสิทธิผลสำหรับป้องกันกระดูกข้อมือหัก 	
3. ต้นทุน	
2.1 ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์	
<ul style="list-style-type: none"> ราคายา alendronate ต่อปี (บาท) 	ราคากลางยา (17)
<ul style="list-style-type: none"> ต้นทุนการตรวจผู้ป่วยนอก (บาท) 	การวิเคราะห์ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ การรักษาของผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอก ของสำนักพัฒนาคุ้มครองโรคร่วมไทย (สรท.)
<ul style="list-style-type: none"> ต้นทุนการตรวจผู้ป่วยใน (บาท) 	
2.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์	
<ul style="list-style-type: none"> ค่าเดินทางในการมารับการรักษาที่โรงพยาบาลต่อครั้ง (บาท) 	ทบทวนวรรณกรรมในประเทศ
<ul style="list-style-type: none"> ค่าอาหารในการมารับการรักษาที่โรงพยาบาลต่อครั้ง (บาท) 	
<ul style="list-style-type: none"> ค่าใช้จ่ายสำหรับการจ้างผู้ดูแลผู้ป่วยต่อเดือน (บาท) 	
<ul style="list-style-type: none"> ค่าใช้จ่ายสำหรับซื้ออุปกรณ์ทางการแพทย์ของผู้ป่วย (บาท) 	
<ul style="list-style-type: none"> ระยะเวลาในการดูแลผู้ป่วยที่บ้านต่อปี (ชั่วโมง) 	
4. ค่าอรรถประโยชน์	
<ul style="list-style-type: none"> ค่าอรรถประโยชน์ของคนไทยทั่วไปอายุ 50-90 ปี 	ทบทวนวรรณกรรมในประเทศ และ ต่างประเทศ
<ul style="list-style-type: none"> ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักในปีแรก 	
<ul style="list-style-type: none"> ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักในปีถัดไป 	
<ul style="list-style-type: none"> ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักในปีแรก 	
<ul style="list-style-type: none"> ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกสะโพกหักในปีถัดไป 	
<ul style="list-style-type: none"> ตัวคุณค่าอ้างอิงของผู้ป่วยกระดูกข้อมือหักในปีแรก 	

5.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

1) การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนและจำนวนปีสุขภาวะของการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid ในทางเลือกที่ไม่ได้รับยา alendronate และทางเลือกที่ได้รับยา alendronate จากนั้น จึงเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์ต้นทุนและจำนวนปีสุขภาวะจากทางเลือกข้างต้น เพื่อคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio หรือ ICER) ดังสูตรการคำนวณต่อไปนี้

ต้นทุนของเทคโนโลยีที่ศึกษา – ต้นทุนของเทคโนโลยีที่เปรียบเทียบ

ปีสุขภาวะของเทคโนโลยีที่ศึกษา – ปีสุขภาวะของเทคโนโลยีที่เปรียบเทียบ

โดยใช้เกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ (34)

2) การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

1. การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (one-way sensitivity analysis) คือ การผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว แต่กำหนดให้ค่าตัวแปรอื่น ๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรอยู่ที่ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95%CI) ของตัวแปร ซึ่งทำให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER และจะนำเสนอผลอยู่ในรูปแบบ tornado diagram (18)

2. การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) คือ การสุ่มคำนวณแบบ Monte Carlo simulation จำนวนอย่างน้อย 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อม ๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาวะ ที่เพิ่มขึ้น (34)

3) การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

ผลกระทบด้านงบประมาณคำนวณจากต้นทุนการรักษาที่เกิดขึ้นในแต่ละรอบปีของแต่ละช่วงอายุคุณ กับจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid ซึ่งประมาณการได้จากการนำจำนวนประชากรชายและหญิงในช่วงอายุต่าง ๆ คูณด้วยสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid เพื่อหาต้นทุนที่เกิดขึ้นในมุมมองรัฐบาล แล้วทำการประมาณการงบประมาณสำหรับ 5 ปี ข้างหน้า (34)

6. ระยะเวลาดำเนินการ

6 เดือน

7. แผนการดำเนินงาน (Action Plan)

กิจกรรม/ขั้นตอนการดำเนินงาน	ระยะเวลา (6 เดือน)					
	1	2	3	4	5	6
1) ทบทวนวรรณกรรมและเอกสารที่เกี่ยวข้อง เพื่อพัฒนา โครงการวิจัย						
2) จัดประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อโครงการ การวิจัย						

กิจกรรม/ขั้นตอนการดำเนินงาน	ระยะเวลา (6 เดือน)					
	1	2	3	4	5	6
3) แก้ไขโครงสร้างการวิจัยตามข้อคิดเห็นจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย						
4) ทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติม						
5) วิเคราะห์ข้อมูล						
6) เขียนรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น						
7) จัดประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อให้ข้อคิดเห็นต่อผลการศึกษาเบื้องต้น						
8) แก้ไขรายงานผลการศึกษาเบื้องต้นตามข้อคิดเห็นจากการประชุมผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย						
9) จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์						

8. ผลที่คาดว่าจะได้รับ

8.1 ด้านนโยบาย: การนำความรู้จากงานวิจัยประกอบการพิจารณาตัดสินใจเกี่ยวกับนโยบายสิทธิประโยชน์ด้านยา

8.2 ด้านวิชาการ: การนำองค์ความรู้จากผลงานวิจัยไปตีพิมพ์ในวารสารวิชาการเพื่อเผยแพร่ระเบียบวิธีวิจัยและผลการศึกษาสู่สาธารณะ ทำให้เกิดการพัฒนาความรู้ด้านวิชาการและเป็นกรณีศึกษาตัวอย่างของการประเมินความคุ้มค่าของการรักษาโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา glucocorticoid

เอกสารอ้างอิง

1. วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม ปีที่ 21 ฉบับที่ 4 [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.thairheumatology.org/index.php/learning-center/for-physician/for-physician-4?view=article&id=40:1-27&catid=17>
2. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology*. 2011 Nov 1;50(11):1982–90.
3. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res*. 2013 Feb 1;65(2):294–8.
4. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care Res*. 2006;55(3):420–6.
5. W. J. Bijlsma J, Buttgereit F. Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: lessons from cohort and registry studies. *Rheumatology*. 2016 Dec 1;55(suppl_2):ii3–5.
6. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993–1000.
7. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology*. 2000 Dec 1;39(12):1383–9.
8. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk. *J Bone Miner Res*. 2004;19(6):893–9.
9. คำแนะนำเวชปฏิบัติ การดูแลรักษาโรคกระดูกพรุน พ.ศ. 2564 – Thaiendocrine.org [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 27]. Available from: <http://www.thaiendocrine.org/th/2022/03/01/%e0%b8%84%e0%b8%b3%e0%b9%81%e0%b8%99%e0%b8%b0%e0%b8%99%e0%b8%b3%e0%b9%80%e0%b8%a7%e0%b8%8a%e0%b8%9b%e0%b8%8f%e0%b8%b4%e0%b8%9a%e0%b8%b1%e0%b8%95%e0%b8%b4-%e0%b8%81%e0%b8%b2%e0%b8%a3%e0%b8%94%e0%b8%b9/>
10. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521–37.
11. หนังสือตำราการบาดเจ็บทางออร์โธปิดิกส์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: https://www.rama.mahidol.ac.th/ortho/th/education_th/course_student_th/DOMS/textbook/orthotrauma
12. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์. การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยกระดูกพรุน [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=447

13. Jimi E, Hirata S, Osawa K, Terashita M, Kitamura C, Fukushima H. The Current and Future Therapies of Bone Regeneration to Repair Bone Defects. *Int J Dent*. 2012 Mar 13;2012:e148261.
14. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์. ยาสเตียรอยด์ชนิดทาภายนอกสำหรับการรักษาโรคผิวหนัง [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=159
15. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, Bounab R, Annane D. Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 27];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01736>
16. Samuel S, Nguyen T, Choi HA. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. *J Neurocritical Care*. 2017 Dec 27;10(2):53–9.
17. Corticosteroid -Glucocorticoid Conversion based on potency potency [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://globalrph.com/medcalcs/corticosteroid-converter-based-on-anti-inflammatory-potency/>
18. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies - Keshav Panday, Amitha Gona, Mary Beth Humphrey, 2014 [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1759720X14546350?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
19. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 May 1;17(4):144–9.
20. Chiodini I, Merlotti D, Falchetti A, Gennari L. Treatment options for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Apr 12;21(6):721–32.
21. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3224–9.
22. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. 2016 May 1;27(5):1709–18.
23. Ungprasert S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Physician’s awareness of the prevention of corticosteroid induced osteoporosis. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet*. 2007 Jan 1;90(1):59–64.
24. Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005 Aug 11;353(6):595–603.
25. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993 Jun 1;94(6):646–50.
26. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137–41.

27. Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX - เครื่องมือประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=th>
28. 2022 American College of Rheumatology. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://rheumatology.org/glucocorticoid-induced-osteoporosis-guideline>
29. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011 Mar 1;22(3):809–16.
30. กระทรวงสาธารณสุข ศ. ราคากลาง (ยา) [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://dmsic.moph.go.th/>
31. บัญชียาหลักแห่งชาติและหลักฐานเชิงประจักษ์ [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: https://ndi.fda.moph.go.th/index.php/drug_national_detail/index/12187
32. Moriwaki K, Fukuda H. Cost-effectiveness of implementing guidelines for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in Japan. *Osteoporos Int.* 2019 Feb 1;30(2):299–310.
33. จันทมา ป, เอกอัครรุ่งโรจน์ ช. การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา alendronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุและผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน. *โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ.* 2566;
34. HITAP: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ การพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 3 [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.hitap.net/research/173451>
35. 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 1;15(1):S20–8.
36. McCloskey DE. FRAX® Identifying people at high risk of fracture.
37. เอกพลากร ว, Aekplakorn W, พรรคเจริญ ห, Puckcharern H, เสถียรนพแก้ว ว, Satheannoppakao W. การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 6 พ.ศ. 2562-2563 [Internet]. *คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล;* 2564 [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/5425>
38. กระดูกพรุน [Internet]. HITAP: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.hitap.net/documents/20978>
39. 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 1;24(3):265–70.
40. สำนักพัฒนากลุ่มโรคร่วมไทย. สำนักพัฒนากลุ่มโรคร่วมไทย. [cited 2023 Jul 27]. *โครงการศึกษาต้นทุนรายโรค.* Available from: <https://www.tcmc.or.th/home-tcmc>

41. กระทรวงสาธารณสุข ศ. ประกาศราคากลาง พ.ศ. 2566 [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://dmsic.moph.go.th/>
42. สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์การค้า กระทรวงพาณิชย์. รายงานดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไป..ของประเทศไทย ปี 2566 [Internet]. [cited 2023 Jul 27]. Available from: http://www.indexpr.moc.go.th/price_present/TableIndexG_region_year.asp?table_name=cpig_index_country&province_code=5&type_code=g&check_f=i&year_base=2562&commodity_code=4000000000000000
43. 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 1;20(6):853–68.
44. Svedbom A, Borgstöm F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, et al. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures—results from the ICUROS. *Osteoporos Int.* 2018 Mar 1;29(3):557–66.

ภาคผนวก ก รหัสการวินิจฉัยโรค ICD10 และรหัสของหัตถการ ICD-9-CM Procedure ที่ใช้อย่างอิงในการวิเคราะห์ฐานข้อมูลคำรักษาพยาบาลของผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอกของสำนักพัฒนา กลุ่มโรคร่วมไทย (สรท.)

ICD-10 กลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยา glucocorticoid	
รหัส	คำอธิบาย
D59.0, D59.1	Autoimmune haemolytic anaemia (Drug-induced autoimmune haemolytic anaemia, Other autoimmune haemolytic anaemias)
D69.3	Idiopathic thrombocytopenic purpura
G70.0	Myasthenia gravis
G72.49	Other Inflammatory and Immune Myopathies, Not Elsewhere Classified
J44	Chronic obstructive pulmonary disease
L10	Pemphigus
M05 - M06	Seropositive rheumatoid arthritis + other rheumatoid arthritis
M30.0	Polyarteritis nodosa
M30.1	Polyarteritis with lung involvement [Churg-Strauss]
M31.3	Wegener granulomatosis
M31.4	Aortic arch syndrome [Takayasu]
M31.6	Other giant cell arteritis
M31.7	Microscopic polyangiitis
M32	Systemic lupus erythematosus
M33.1	Other dermatomyositis
M33.2	Polymyositis
N00, N01, N03, N04, N05	Nephritic syndrome (Acute nephritic syndrome, Rapidly progressive nephritis syndrome, Chronic nephritis syndrome, nephritis syndrome, Unspecified nephritic syndrome)
Z94	Transplanted organ and tissue status

ICD-9 ในการรักษาผู้ป่วยที่มีกระดูกหัก		บริเวณที่เกิดกระดูกหัก
รหัส	คำอธิบาย	
03.53	Repair of vertebral fracture	กระดูกสันหลัง (Vertebral)
81.04	Dorsal and dorsolumbar fusion of the anterior column, anterior technique	
81.05	Dorsal and dorsolumbar fusion of the posterior column, posterior technique	
81.06	Lumbar and lumbosacral fusion of the anterior column, anterior technique	
81.07	Lumbar and lumbosacral fusion of the posterior column, posterior technique	
81.08	Lumbar and lumbosacral fusion of the anterior column, posterior technique	
81.51	Total hip replacement	
81.52	Partial hip replacement	
81.53	Revision of hip replacement, not otherwise specified	สะโพก (2 nd Hip Fracture)
79.02	79.0 : Closed reduction of fracture without internal fixation (2:radius and ulna Arm NOS)	ข้อมือ (Wrist)
79.12	79.1 : Closed reduction of fracture with internal fixation (2:radius and ulna Arm NOS)	
79.22	79.2 : Open reduction of fracture without internal fixation (2:radius and ulna Arm NOS)	
79.32	79.3 : Open reduction of fracture with internal fixation (2:radius and ulna Arm NOS)	
79.00	Closed reduction of fracture without internal fixation	อื่น ๆ (Other)
79.35	Open reduction of fracture with internal fixation (5:femur)	
79.39	Open reduction of fracture with internal fixation (9:other specified bone)	

ภาคผนวก ข ตัวอย่างตารางการวิเคราะห์ข้อมูลต้นทุนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก

ต้นทุนในการเข้ารับบริการผู้ป่วยใน (IPD) ต่อคน ต่อปี								
No	ระดับโรงพยาบาล_(รหัส)	ระดับโรงพยาบาล	Age	Sex	Charge	Cost	CN	INSCL
1	A, S	โรงพยาบาลศูนย์, โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่	40-49	Male				
2				Female				
3			50-59	Male				
4				Female				
5			60-69	Male				
6				Female				
7			70+	Male				
8				Female				
9	M1, M2	โรงพยาบาลทั่วไป	40-49	Male				
10				Female				
11			50-59	Male				
12				Female				
13			60-69	Male				
14				Female				
15			70+	Male				
16				Female				

ต้นทุนในการเข้ารับบริการผู้ป่วยใน (IPD) ต่อคน ต่อปี								
No	ระดับโรงพยาบาล_(รหัส)	ระดับโรงพยาบาล	Age	Sex	Charge	Cost	CN	INSCL
17	F1, F2, F3	โรงพยาบาลชุมชน	40-49	Male				
18				Female				
19			50-59	Male				
20				Female				
21			60-69	Male				
22				Female				
23			70+	Male				
24				Female				

หมายเหตุ: 1. Charge คือ ราคารวม (ราคาเรียกเก็บของโรงพยาบาล)

2. Cost คือ ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ ที่ไม่รวมค่าเรียกเก็บเพิ่มเติมของโรงพยาบาล (ต่อคน/ต่อปี)

3. CN คือ เลขหรือรหัสระบุการตรวจของแต่ละคลินิก กรณีผู้ป่วยมีการตรวจมากกว่า 1 คลินิกในการมารับบริการผู้ป่วยนอก 1 ครั้ง แต่มี Visit Number (เลขลงทะเบียนเมื่อเข้ารับบริการผู้ป่วยนอกครั้งนั้น) เดียว ซึ่งของทุกครั้งต้องเป็น VN เลขเดียวกัน แต่ CN จะต้องต่างกันหากผู้ป่วยมีการตรวจมากกว่า 1 คลินิก (เฉพาะโรงพยาบาลที่มีรหัส) หากไม่มีให้ว่างไว้

4. INSCL คือ รหัสสิทธิการรักษาของผู้ป่วยที่ใช้ในการคิดค่ารักษา และการเรียกเก็บค่าชดเชยบริการจากกองทุน

ต้นทุนในการเข้ารับบริการผู้ป่วยนอก (OPD) ต่อคน ต่อปี								
No	ระดับโรงพยาบาล (รหัส)	ระดับโรงพยาบาล	Age	Sex	Charge	Cost	CN	INSCL
1	A, S	โรงพยาบาลศูนย์, โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่	40-49	Male				
2				Female				
3			50-59	Male				
4				Female				
5			60-69	Male				
6				Female				
7			70+	Male				
8				Female				
9	M1, M2	โรงพยาบาลทั่วไป	40-49	Male				
10				Female				
11			50-59	Male				
12				Female				
13			60-69	Male				
14				Female				
15			70+	Male				
16				Female				
17	F1, F2, F3	โรงพยาบาลชุมชน	40-49	Male				

ต้นทุนในการเข้ารับบริการผู้ป่วยนอก (OPD) ต่อคน ต่อปี								
No	ระดับโรงพยาบาล (รหัส)	ระดับโรงพยาบาล	Age	Sex	Charge	Cost	CN	INSCL
18				Female				
19			50-59	Male				
20				Female				
21			60-69	Male				
22				Female				
23			70+	Male				
24				Female				

หมายเหตุ: 1. Charge คือ ราคารวม (ราคาเรียกเก็บของโรงพยาบาล)

2. Cost คือ ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ ที่ไม่รวมค่าเรียกเก็บเพิ่มเติมของโรงพยาบาล (ต่อคน/ต่อปี)

3. CN คือ เลขหรือรหัสระบุการตรวจของแต่ละคลินิก กรณีผู้ป่วยมีการตรวจมากกว่า 1 คลินิกในการมารับบริการผู้ป่วยนอก 1 ครั้ง แต่มี Visit Number (เลขลงทะเบียนเมื่อเข้ารับบริการผู้ป่วยนอกครั้งนั้น) เดียว ซึ่งของทุกครั้งต้องเป็น VN เลขเดียวกัน แต่ CN จะต้องต่างกันหากผู้ป่วยมีการตรวจมากกว่า 1 คลินิก (เฉพาะโรงพยาบาลที่มีรหัส) หากไม่มีให้วางไว้

4. INSCL คือ รหัสสิทธิการรักษาของผู้ป่วยที่ใช้ในการคิดค่ารักษา และการเรียกเก็บค่าชดเชยบริการจากกองทุน