

9.3 Vitamins

(เฉพาะวิตามินดี)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Alfacalcidol (1 alpha-hydroxy vitamin D3)	cap, tab	<p>บัญชี ค</p> <p>เงื่อนไข</p> <ol style="list-style-type: none"> ใช้สำหรับผู้ป่วย kidney disease stage 5 (หรือ end stage kidney disease) ที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมกับภาวะ hyperparathyroidism ใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะพธอร์โมนพาราไทรอยด์อย่างรุนแรงและฉับพลัน
2	Calcifediol (25 - hydroxyvitamin D3)	cap	ไม่เลือก เหตุผล หลักฐานสนับสนุนถึงประสิทธิผล ความปลอดภัย และความคุ้มค่าของยา ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะขาดวิตามินดี ยังไม่เพียงพอ

Original table

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st	51	สรุปเหตุผลการเลือกยา
1	Alfacalcidol (1 alpha-hydroxy vitamin D3)	cap, tab	ค	ค	ค	ค	

บ/ช 51: ค

เงื่อนไข

1. ใช้สำหรับผู้ป่วย kidney disease stage 5 (หรือ end stage kidney disease) ที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมกับภาวะ hyperparathyroidism

2. ใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะพธอร์โมนพาราไทรอยด์อย่างรุนแรงและฉับพลัน

คทง. สาขาโภชนาการ: คงไว้ในบัญชี ค โดยคงเงื่อนไขตามเดิม

คทง. สาขาต่อมไร้ท่อฯ: คงไว้ในบัญชี ค โดยมีเงื่อนไขตามเดิม

คทง. สาขาไตฯ: คงไว้ในบัญชี ค โดยขอแก้ไขข้อความเงื่อนไข เพื่อให้มีความถูกต้องมากขึ้น จาก “ใช้สำหรับผู้ป่วย kidney disease stage 5 (หรือ end stage kidney disease) ที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมกับภาวะ hyperparathyroidism)” เป็น “ใช้สำหรับผู้ป่วย kidney disease stage 5 (หรือ end stage kidney disease) ที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมกับภาวะ hyperparathyroidism”

คทง. ประสานผลฯ: เห็นชอบตามที่คณะทำงานฯ สาขาไตฯ เสนอ

อนุกรรมการฯ: เห็นชอบตามที่ คทง. ประสานผลฯ เสนอ

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	3 rd	2 nd	1 st	51	สรุปเหตุผลการเลือกยา
2	Calcifediol (25 - hydroxyvitamin D3)	cap	x	x	ค	x	

บ/ท 51: -

คทง. สาขาโภชนาการ: บัญชี ค

เงื่อนไข สำหรับผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะขาดวิตามิน D

ข้อมูลเพิ่มเติม:

ไม่พบการใช้ยา Calcifediol (25-Hydroxyvitamin D3) ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยโรคตับ

ข้อมูลการศึกษา calcifediol ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องนั้นมีอย่างจำกัด

รวมถึงข้อมูลความปลอดภัย พบว่าข้อมูลการศึกษาในผู้ใหญ่ยังคงปลอดภัยแต่เด็กยังไม่ชัดเจน[Micromedex 2011, Collier et al 2002]

คทง. ประสานผลฯ: ไม่เลือกกรายการยา Calcifediol(25-hydroxyvitamin D3) รูปแบบ cap เข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากหลักฐานสนับสนุนถึงประสิทธิผล ความปลอดภัย และความคุ้มค่าของยา ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะขาดวิตามิน ดี ยังไม่เพียงพอ

อนุกรรมการฯ: ไม่เลือกตามที่ คทง.ประสานผลฯ เสนอ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

ผู้ป่วยตับบกพร่อง มักมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและโรคอื่นๆ ซึ่งสัมพันธ์กับการขาดวิตามินดี⁽¹⁾ อย่างไรก็ตาม การขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคตับพร่องอาจมากจากการได้รับแสงแดดไม่เพียงพอร่วมกับการได้รับสารอาหารไม่เพียงพอไปพร้อมกัน^(1, 2) แนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศจึงแนะนำการเสริมวิตามินดี (เช่น 25-hydroxyvitamin D) ในผู้ป่วยโรคตับบกพร่อง วันละ 800 IU ร่วมกับให้แคลเซียมวันละ 1 g อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการเสริมวิตามินดีในผู้ป่วยโรคดังกล่าวยังมีความขัดแย้งกันในบางกลุ่ม⁽³⁾ ยา calcifediol (25-Hydroxyvitamin D₃) ได้รับอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในข้อบ่งใช้ hypocalcemia - renal failure (ประสิทธิภาพระดับ effective) และ renal osteodystrophy (ประสิทธิภาพระดับ effective)⁽⁴⁾

ข้อมูลการศึกษา calcifediol นั้นมีอย่างจำกัด โดยข้อมูลยังคงมีความขัดแย้งเกี่ยวกับประสิทธิผลของเสริมวิตามินดี นั้นสามารถบรรเทาภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับระยะก้าวหน้าได้หรือไม่ โดยพบการศึกษาที่ไม่ใช่ randomized controlled trial 1 การทดลอง พบว่าการให้ calcifediol 20-50 mg ในผู้ป่วยโรคตับแข็งเหตุแอลกอฮอล์ สามารถเพิ่มความหนาแน่นเกลือแร่กระดูก (bone mineral density)⁽²⁾

ข้อมูลความปลอดภัย พบว่าข้อมูลการศึกษาในผู้ใหญ่ยังคงปลอดภัยแต่เด็กยังไม่ชัดเจน สำหรับผู้ใหญ่ โดยทั่วไปอาการข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง ท้องผูก มีรสโลหะ ปัสสาวะมาก กระจายน้ำมาก ปัสสาวะในตอนกลางคืน อาการข้างเคียงที่รุนแรงเช่น แคลเซียมเกาะติดตำแหน่ง หัวใจเต้นเสียจังหวะ ความดันเลือดสูง เหล่านี้สัมพันธ์กับ hypercalcemia เป็นต้น ส่วนอาการข้างเคียงที่พบน้อย คือ โรคจิต⁽⁴⁾

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พิจารณาแล้วเห็นว่า ข้อมูลสนับสนุนด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย หรือความคุ้มค่าของยาวิตามินดี 3 (calcifediol) สำหรับผู้ป่วยโรคตับบกพร่อง ยังไม่เพียงพอ จึงไม่บรรจุยานี้ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

วิตามินดีเป็นยาที่พิจารณาร่วมกัน 3 สาขา ได้แก่ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโภชนาการ และสาขาโรคต่อมไร้ท่อและสูติศาสตร์รีเวชวิทยา และสาขาโรคไตและระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งร่วมกันพิจารณาในประเด็น การพิจารณาเพิ่ม calcifediol ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ข้อมูลประกอบการพิจารณาเรียบเรียงตาม Health Technology Assessment core model

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

1. ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับบวมหรือเรื้อรัง มักมีความเสี่ยงต่อกระดูกพรุนและกระดูกหัก ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง และตอบสนองต่อการอักเสบน้อยลง ซึ่งความเสี่ยงเหล่านี้สัมพันธ์กับการขาดวิตามินดี และมีข้อมูลบางส่วนบ่งชี้ว่าผู้ป่วยโรคตับบวมหรือเรื้อรังมักมีภาวะขาดวิตามินดี

1.1 อุบัติการณ์การขาดวิตามิน D⁽¹⁾

Patients with chronic liver disease have an increased risk for the development of osteoporosis and fractures, reduced muscle strength, an impaired inflammatory response, and malignancy[1-3]. These conditions have also been associated with vitamin D deficiency[4-6]. Vitamin D deficiency and osteomalacia have been described in chronic cholestatic liver disease, such as primary biliary cirrhosis (PBC)[7]. However, the frequency of vitamin D deficiency, specifically in alcoholic liver cirrhosis (ALC), has not been well described. **The limited available data suggest that there is a high frequency of vitamin D deficiency in patients with chronic liver disease**[8,9].

1.2 แนวทางการรักษา

ข้อมูลด้านประสิทธิผลการเสริมวิตามินดียังเป็นที่ยกแย้งกันว่าช่วยบรรเทาผู้ป่วยที่มีกระดูกพรุนได้หรือไม่ ผู้ป่วยโรคตับบวมหรือเรื้อรังที่เป็น primary biliary cirrhosis มักไม่ตอบสนองต่อการเสริมวิตามินดี แต่ตอบสนองในผู้ป่วยโรคตับเนื่องจากแอลกอฮอล์ อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษาที่เห็นควรเสนอคือ เสริมวิตามินดี 3 วันละ 800 IU และแคลเซียมวันละ 1 g ในผู้ป่วยโรคตับ

Mescape⁽³⁾

Vitamin D deficiency is another complication of chronic liver disease, resulting primarily from malabsorption; decreased UV light exposure and inadequate dietary intake might also be contributing factors to vitamin D deficiency. Impaired hepatic 25-hydroxylation of vitamin D is also seen in patients with alcoholic cirrhosis.^[72] Calcium deficiency, and eventually osteomalacia or osteoporosis, results from decreased intestinal calcium absorption. Up to 43% of patients undergoing transplant evaluation have osteoporosis.^[73] There are conflicting data on whether vitamin D supplementation improves osteoporosis in patients with advanced liver disease. It has been suggested that osteoporosis does not respond to vitamin D supplementation in patients with primary biliary cirrhosis,^[62] but it can improve in patients with alcoholic liver disease when 25-hydroxyvitamin D supplementation (25-50 mg/day) is taken.^[74] A proposed guideline is to supplement all patients who have chronic liver disease with calcium (1 g/day) and vitamin D3 (800 IU/day).^[75, 76]

ในผู้ป่วยโรคตับบวมหรือเรื้อรังมักมีวิตามินดีในซีรัมต่ำ และหากโรคเป็นตับแข็งมากขึ้นก็ยิ่งขาดวิตามินดีมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาเหล่านั้นไม่คำนึงว่า วิตามินดีในซีรัมต่ำ เกิดจากการได้รับวิตามินดีจากอาหารหรือแสงแดดไม่เพียงพอหรือไม่

Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease : BMJ 2002⁽²⁾

Vitamin D deficiency/insufficiency

Vitamin D is obtained from endogenous skin synthesis which involves exposure to sunlight, leading to the production of cholecalciferol (vitamin D3). Ergocalciferol (vitamin D2) and vitamin D3 are also acquired from natural and fortified food. Vitamin D undergoes 25 hydroxylation in the liver which is only impaired in the presence of severe chronic liver disease. Vitamin D insufficiency is associated with secondary hyperparathyroidism, increased bone turnover, and accelerated bone

loss. As vitamin D deficiency becomes more severe, impaired bone mineralisation leads to accumulation of osteoid which is a feature of osteomalacia. Many studies have shown low serum levels of 25- hydroxyvitamin D in patients with chronic liver disease^{9 10} and levels fall with disease progression in cirrhosis.¹¹ Although malabsorption of 25-hydroxyvitamin D has been demonstrated in patients with chronic liver disease, this does not completely account for the low vitamin D levels seen in these patients. It is likely that both reduced exposure to UV light and dietary insufficiency account for vitamin D deficiency in the majority of cases. There is also impaired cutaneous synthesis of vitamin D in the presence of jaundice.

Calcium and vitamin D

In elderly women living in sheltered accommodation, combined calcium and vitamin D supplementation reduces the risk of hip and other non-vertebral fractures. The role of calcium and vitamin D in preventing osteoporosis and fracture in chronic liver disease is unclear. In a cross sectional study of 55 patients with PBC who were all taking adequate dietary calcium and vitamin D or who had been supplemented if deficient, mean BMD was 8% lower than in age and sex matched controls.¹⁴ In another small retrospective study in PBC, vitamin D₃ and calcium supplementation did not lead to a significant increase in BMD over baseline in the treated group.⁴² In the absence of larger studies on the effect of vitamin D supplementation on BMD it seems reasonable to recommend correction of vitamin D insufficiency with an oral daily dose of 800 IU of vitamin D₃ and 1 g of calcium. Osteomalacia has been shown to respond to treatment with oral or parenteral vitamin D or oral alfacalcidol.⁴⁶ The role of high dose vitamin D in preventing osteoporosis and fractures is unclear and the efficiency of vitamin D absorption in the setting of chronic liver disease has been poorly studied. However, in one non-randomised controlled study in alcoholic cirrhotics with low BMD and low serum levels of 25 hydroxyvitamin D, oral supplementation with 50 000 IU of vitamin D₂ or 20–50 µg of 25-OH vitamin D did increase BMD over baseline values in the treated group.¹⁰

General measures for all patients with chronic liver disease

(1) Lifestyle measures (recommendation grade C)

- Reduction in alcohol intake if excessive.
- Regular weight bearing exercise.
- Stop smoking.

(2) Dietary (recommendation grade C)

- Ensure adequate nutrition as low body mass index is an independent risk factor.
- Supplementation with calcium (1 g/day)+vitamin D₃ (800 IU/day).

There is no risk of hypercalcaemia except in patients with sarcoidosis where calcium levels should be monitored. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis⁽⁵⁾

In recent studies it has been reported that there is no abnormality in Ca²⁺, phosphorus and vitamin D metabolism in patients with PBS, which was unexpected[18]. However in some studies vitamin D was lower. In our study, in accordance with the literature, vitamin D levels were not higher than the healthy group suggesting that vitamin D metabolism was normal in the liver cirrhosis group.

ข้อมูลจาก Micromedex แนะนำให้ใช้ calcifediol ในผู้ป่วย osteomalacia เหตุโรคตับ

Micromedex 2011⁽⁴⁾

C) Calcifediol is suggested as the vitamin D derivative of choice for treating hepatic osteomalacia because it is readily absorbed, it is commercially available, it is the naturally occurring form in humans, and it is effective in healing osteomalacia (Arnaud, 1982).

AHFS⁽⁶⁾

Calcifediol has been used to treat osteomalacia secondary to liver disease†.

ข้อมูลจาก Uptodate แนะนำการรักษา steatorrhea โดยใช้วิตามินดี 3 ซึ่งมีความเป็นขี้กว่าวิตามินดี 2 หรือวิตามินดี 3 และควรติดตามระดับแคลเซียมในซีรัมด้วย

Uptodate 19.1⁽⁷⁾

Treatment of chronic pancreatitis

Vitamin supplementation — Patients with substantial steatorrhea may require fat-soluble vitamin analogues. The 25-hydroxylated form of vitamin D (calcifediol) is more polar than vitamin D2 or D3 and is therefore more easily absorbed in patients with fat malabsorption. The serum calcium should be monitored for the first few weeks of therapy with this naturally occurring analogue since it is more potent than vitamin D2 or D3, and can more easily produce hypercalcemia. (See "Overview of the treatment of malabsorption".)

2. คุณลักษณะของยาที่เสนอ

calcifediol ไม่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย แต่มีจำหน่ายในต่างประเทศ

3. ประสิทธิภาพ

3.1 ข้อมูลจาก drug monographs

ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology สรุปได้ว่า calcifediol มีประสิทธิภาพน้อยกว่า calcitriol ในผู้ป่วยโรคไตบกพร่องเนื่องจาก ไตไม่สามารถเปลี่ยนจาก calcifediol ไปเป็น calcitriol ได้ ส่วนข้อมูลจาก Micromedex พบเฉพาะการประเมินในผู้ป่วยโรคไตบกพร่อง

Clinical pharmacology⁽⁸⁾

Calcifediol is much less effective than calcitriol in patients with renal failure because of the inability of the kidney to convert calcifediol into calcitriol. Calcifediol is indicated in the management of hypocalcemia in patients on chronic renal dialysis. Calcifediol was approved by the FDA in 1980.

ตารางที่ 1 การประเมินยาวิตามินดี (calcifediol) โดย Micromedex 2011⁽⁴⁾

Disease	FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of Evidence	
	Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children
Hypocalcemia - Renal failure	Yes	Yes	E	E	IIa	IIa	B	B
Renal osteodystrophy	Yes	No	E	F	IIa	IIa	B	B

MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

Hypocalcemia - Renal failure

2) Summary:

Calcifediol increases serum calcium in some patients undergoing renal dialysis (Prod Info Calderol(R), 1999)

Renal osteodystrophy

2) Summary:

Osteodystrophy associated with long-term hemodialysis may respond to **calcifediol** treatment

See Drug Consult reference: DRUG THERAPY OF RENAL OSTEODYSTROPHY WITH VITAMIN D

3.2 การศึกษา

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 1 มิถุนายน 2554 ไม่พบการศึกษาชนิด randomized controlled trial ที่เกี่ยวข้อง

ตารางที่ 2 ผลการสืบค้นรายงานการศึกษาจากฐานข้อมูล Pubmed

Search term	จำนวนการศึกษา
((("Calcifediol"[Mesh]) AND "Liver Diseases"[Mesh] OR) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	2 (ไม่มีรายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้อง)
((("Calcifediol"[Mesh]) AND "Liver Diseases"[Mesh])	50

4. ความปลอดภัย

อาการข้างเคียงโดยทั่วไป เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง ท้องผูก มีรสโลหะ ปัสสาวะมาก กระหายน้ำมาก ปัสสาวะในตอนกลางคืน อาการข้างเคียงที่สำคัญ เช่น หัวใจเต้นเสียจังหวะซึ่งอาจเกิดพร้อมกับ hypercalcemia สำหรับผลที่เกิดจากการได้รับวิตามินดีมากเกินไปซึ่งเกี่ยวข้องกับ hypercalcemia ได้แก่ อ่อนแรง ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เยื่อบุตาอักเสบ ตับอ่อนอักเสบ กลัวแสง น้ำมูกไหล คัน ตัวร้อน ลดความต้องการทางเพศ ค่า BUN สูงขึ้น มีอัลบูมินในปัสสาวะ ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง เอนไซม์ตับ (SGOT, SGPT) สูงขึ้น แคลเซียมเกาะติดตำแหน่ง ความดันเลือดสูง และที่พบน้อยคือ โรคจิต

Micromedex 2010⁽⁴⁾

◆ 3.3 Adverse Reactions

■ 3.3.1 Cardiovascular

■ A) Cardiac dysrhythmia

- 1) Cardiac arrhythmias may accompany hypercalcemia (Prod Info Calderol(R), 1999).

■ 3.3.3 Endocrine/Metabolic

■ A) Hypercalcemia

- 1) Because calcifediol is normally found in the body, the only significant side effects are those related to excessive vitamin D intake. The initial effects of VITAMIN D INTOXICATION and hypercalcemia are WEAKNESS, HEADACHE, SOMNOLENCE, nausea, vomiting, dry mouth, constipation, MUSCLE PAIN, BONE PAIN and a METALLIC TASTE. Later effects are polyuria, polydipsia, ANOREXIA, WEIGHT LOSS, nocturia, CONJUNCTIVITIS (calcific), PANCREATITIS, PHOTOPHOBIA, RHINORRHEA, PRURITUS, HYPERTHERMIA, DECREASED LIBIDO, ELEVATED BUN, ALBUMINURIA, HYPERCHOLESTEROLEMIA, ELEVATED SGOT and ELEVATED SGPT, ECTOPIC CALCIFICATION, HYPERTENSION, cardiac arrhythmias and rarely, overt PSYCHOSIS (Prod Info Calderol(R), 1999).

- 2) The serum calcium times phosphate (Ca x P) product should not be allowed to exceed 70. If hypercalcemia develops, calcifediol should be discontinued, a low calcium diet instituted, and calcium supplements withdrawn. The hypercalcemia frequently resolves within 2 to 4 weeks but should be monitored with daily serum determinations. When serum levels become normocalcemic, calcifediol may be reinstated at a dosage lower than prior therapy. Persistent or markedly elevated serum calcium may be corrected by dialysis against a calcium-free dialysate (Prod Info Calderol(R), 1999).
- 3.3.4 Gastrointestinal
 - A) Gastrointestinal tract finding
 - 1) NAUSEA, VOMITING, DRY MOUTH, CONSTIPATION and METALLIC TASTE have been reported with calcitriol therapy (Prod Info Calderol(R), 1999).
- 3.3.13 Renal
 - A) Nephrotoxicity
 - 1) POLYURIA, POLYDIPSIA and NOCTURIA have also been reported with calcitriol therapy (Prod Info Calderol(R), 1999).
- 3.3.16 Other
 - A) Carcinogen effect
 - 1) Long-term studies have not been completed to determine the carcinogenic potential of calcifediol. Significant effects of calcifediol have not been reported (Prod Info Calderol(R), 1999).

4.1 Normal Dosage

1.4.1.A Parenteral route

1) The effectiveness and safety of **calcifediol** has not been established in children (Prod Info Calderol(R), 1999b).

1.4.1.B IMPORTANT NOTE

1) With the removal of Calderol(R) from the market by the manufacturer in 2001, there is no single-ingredient product containing **calcifediol** available in the USA.

5. ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์
(ไม่มีข้อมูล)

References:

1. Mikkil M, Søren P, Peter O, Jørgenl A, Hendrik V, Mette B, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol.* 2011;17(7):922-5.
2. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002;50(Suppl I):i1-i9.
3. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(4):202-9.
4. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics Inc; 2010 [updated 2010; cited 2010 Nov 19]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
5. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(13):1639-43.
6. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Mendham NA, Welsh J, Olin H., et al. AHFS drug information [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011 [updated 2011; cited 2011 Apr 5]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
7. Freedman SD. Treatment of chronic pancreatitis [online]. Waltman, MA: UpToDate, Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Apr 5]; Available from: <http://www.uptodate.com/>.
8. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.08. [cited 1 Apr 2011]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.