

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเรื่อง การใช้ยารักษาอาการปวดหลังส่วนล่างเพื่อเป็น หลักฐานสนับสนุนการใช้ยารักษาอาการปวดหลังส่วนล่างสำหรับเภสัชกรชุมชน*

A systematic review of drug therapy for low back pain as supporting evidence for community pharmacist

วิวัฒน์ ถาวรวัฒนยงค์ (Wiwat Thavornwattanayong)**

ทรงสิทธิ์ รัชมีร์ธยาธรรม (Songsit Russameeruttayadham)***

พิชญ์ พงษ์พานิช (Pitch Pongphanit)****

แพรวพัชร ดะรีพัตร (Praewpat Dareepat)****

วิไลวรรณ สอนโยธา (Wilaiwan Sornyotha)****

อรธีรา เพ่งย้ง (Onteera Pengyang)****

บทคัดย่อ

ปัจจุบันประชากรไทยที่อาศัยในชนบทอายุมากกว่า 15 ปี มีอุบัติการณ์ของอาการปวดหลังส่วนล่างประมาณร้อยละ 4 เมื่อพิจารณาแนวทางการรักษาที่จัดทำขึ้นในหลายประเทศส่วนใหญ่เป็นแนวทางปฏิบัติที่ใช้สำหรับโรงพยาบาล ในฐานะที่ร้านยาเป็นแหล่งให้บริการปฐมภูมิที่ประชาชนเข้าถึงได้เป็นอันดับแรก งานวิจัยฉบับนี้จึงทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับประสิทธิผลในการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาภายใต้บริบทร้านยาของประเทศไทย เพื่อให้สามารถนำผลงานวิจัยไปเป็นข้อมูลสนับสนุนการจัดทำแนวทางการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาต่อไป การศึกษานี้ทำการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่ถูกตีพิมพ์ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ PubMed โดยใช้ MeSH Term ร่วมกับคำสำคัญในการสืบค้นรวมถึงการสืบค้นด้วยมือ โดยคัดเลือกงานวิจัยรูปแบบ Randomized Controlled Trial (RCT) ตั้งแต่วันที่ 15-30 ธันวาคม พ.ศ. 2558 มีงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมด 19 เรื่องจาก 504 เรื่อง โดยมี 14 เรื่องที่ผ่านเกณฑ์ประเมินคุณภาพงานวิจัยตาม Maastricht-Amsterdam scale list ผลงานวิจัยพบว่า ในกลุ่มที่เป็น Acute low back pain มีงานวิจัยทั้งหมด 4 เรื่องเน้นการศึกษาในกลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Muscle relaxants, Opioid analgesics และยาสูตรผสม สำหรับกลุ่มที่เป็น Chronic low back pain พบงานวิจัย

* เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบถึงประสิทธิผลในการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาภายใต้บริบทร้านยาของประเทศไทย

** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร email: ajwiwat@gmail.com
Assistant Professor of Community Pharmacy Department, Faculty of pharmacy, Silpakorn University

*** อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

Instructor of Community Pharmacy Department, Faculty of pharmacy, Silpakorn University

**** ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

Community Pharmacy Department, Faculty of pharmacy, Silpakorn University

ทั้งหมด 10 เรื่องเน้นการศึกษาในกลุ่ม NSAIDs, Opioidanalgesias, Topical analgesics, Antidepressants, Antiepileptics และยาสูตรผสม จากการศึกษาพบยาที่มีประสิทธิผลในการรักษา Acute low back pain ได้แก่ Diclofenac-K, Ibuprofen, Tramadol, Carisoprodol, ยาสูตรผสมระหว่าง Diclofenac-K กับ Vitamin B และ Paracetamol กับ Tramadol ส่วนยาที่มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วย Chronic low back pain ได้แก่ Etoricoxib, Celecoxib, Piroxicam, Piroxicam beta-cyclodextrin sachets, Capsicum plaster, Amitriptyline, Pregabalin, และยาสูตรผสม ระหว่าง Paracetamol กับ Tramadol ซึ่งสามารถนำข้อมูลเหล่านี้ไปเป็นหลักฐานสนับสนุนการจัดทำแนวทางการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาภายใต้บริบทร้านยาของประเทศไทยต่อไป

คำสำคัญ : อาการปวดหลังส่วนล่าง ร้านยา การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ประสิทธิภาพเภสัชกรรม
ชุมชน

Abstract

Nowadays, Thai population in rural areas who are older than 15 years old have the incidence of low back pain about 4 percent. Most of Low back pain treatment guidelines in several countries focus mainly on hospital practice. On the contrary, community pharmacies which are primary services that are available to public access, have more limited practice guidelines. This systematic review summarized with the effectiveness of drug used for Low back pain in the context of Thailand, aim to provide evidences for support the development of practice guidelines for community pharmacist in the future. Data was collected from Randomized controlled trials in PubMed using MeSH Terms. Researcher retrieved data until 30 December 2015. A total of 504 papers downsized to 19 papers. The quality of data was evaluated using Maastricht-Amsterdam scale list. A total of 4 acute low back pain trials were included. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Muscle relaxants, Opioid analgesics and combinations were studied. The total of 10 chronic low back pain trials were included. NSAIDs, Opioid analgesics, Topical analgesics, Antidepressants, Antiepileptics and combinations were studied. This systematic review reported the efficacy of Diclofenac-K, Ibuprofen, Tramadol, Carisoprodol, combinations of Diclofenac-K and Vitamin B, and combinations of Paracetamol and Tramadol in acute low back pain. For chronic low back pain, efficacy of Etoricoxib, Celecoxib, Piroxicam, Piroxicam beta-cyclodextrin sachets, Capsicum plaster, Amitriptyline, Pregabalin, and combinations of Paracetamol and Tramadol were reported for pain relief. These evidences can be used to support the development of Low back pain practice guidelines or recommendations for community pharmacist consequently.

Keyword : low back pain, pharmacies, systematic review, effectiveness, community pharmacy

บทนำ

ภาวะปวดหลังส่วนล่างเป็นปัญหาสุขภาพที่พบบ่อย เป็น 1 ใน 10 อันดับทั่วโลก (WHO, n. pag.) โดยมีรายงานอุบัติการณ์การปวดหลังส่วนล่างของประชากรไทยที่อาศัยในชนบทที่มีอายุมากกว่า 15 ปี ประมาณร้อยละ 4 (Chaiamnuay P et al., 1998: 1382-1387) ซึ่งอาการปวดหลังส่วนล่างเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การใช้แรงงาน การออกกำลังกาย และวัยสูงอายุ เป็นต้น จากรายงานของประเทศไทยพบว่าสาเหตุสำคัญของอาการปวดหลังส่วนล่างคือการบาดเจ็บจากการทำงาน โดยพบมากที่สุดในการช่วงอายุ 46-55 ปี (Pensri Pet al., 2005: 201-212) อาการปวดหลังส่วนล่างสามารถแบ่งตามพยาธิสภาพได้เป็น 2 ลักษณะ คือ Nociceptive pain เป็นการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นหลังและโครงสร้างโดยรอบ (Somatic) หรือการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของอวัยวะภายใน (Visceral) และ Non-Nociceptive pain หรือ Neuropathic pain เป็นการปวดซึ่งเป็นผลโดยตรงจากความผิดปกติของเส้นประสาทหรือระบบประสาทส่วนกลาง การปวดทั้ง 2 แบบจะตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันไป จึงต้องมีการวินิจฉัยเพื่อให้ผู้รับบริการได้รับการรักษาและเลือกใช้ยาบนหลักฐานเชิงประจักษ์ได้อย่างสมเหตุสมผลกับสาเหตุของโรค

สำหรับแนวทางการจัดการอาการปวดหลังส่วนล่างได้จัดทำไว้ในหลายประเทศ เช่น Early management of persistent non-specific low back pain ของ National Institute for Clinical Excellence (NICE), The American College of Physicians (ACP) Guidelines for the diagnosis and treatment of low back pain ของ American Family Physician, ตำราโรคข้อซึ่งเป็นแนวทางสำหรับแพทย์เพื่อรักษาในโรงพยาบาล ส่วน Management of pain conditions encountered by pharmacist ของ The University of Connecticut School of Pharmacy เป็นแนวทางสำหรับเภสัชกรในการจัดการอาการปวดหลังส่วนล่างทั่วไป ซึ่งอาจไม่สอดคล้องกับบริบทร้านยาในประเทศไทยเนื่องจากไม่มีการระบุอย่างเฉพาะเจาะจงเกี่ยวกับยา รวมถึงยาบางตัวที่แนะนำไม่สามารถจ่ายในร้านยาประเทศไทยได้

นอกจากนี้ยังมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และอภินิเคราะห์ (Meta-analysis) จำนวนหนึ่ง (Chung J and Zeng Y, 2013: E685-E704; Machado LAC et al., 2009: 520-527; Schnitzer et al., 2004: 72-95) ที่ได้รวบรวมงานวิจัยรูปแบบ Randomized control trial (RCT) สิ้นสุดในปี พ.ศ. 2555 เป็นการศึกษาประสิทธิภาพทั้งยาฉีด ยารับประทานและการรักษาอื่น ๆ ที่ไม่สามารถจำหน่ายได้ในร้านยา อีกทั้งยังไม่ครอบคลุมงานวิจัยปี พ.ศ. 2556-2558 จึงไม่สามารถนำมาเป็นหลักฐานสนับสนุนในการปฏิบัติงานของเภสัชกรร้านยาได้

แม้จะมีการจัดทำแนวทางการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างดังกล่าวไว้แล้ว ทั้งนี้ยังไม่มีการจัดทำแนวทางการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาสำหรับเภสัชกรชุมชนในประเทศไทย ในฐานะที่ร้านยาเป็นแหล่งให้บริการระดับปฐมภูมิ ซึ่งเป็นสถานที่ที่ผู้รับบริการสามารถเข้าถึงได้สะดวก ตลอดจนให้คำปรึกษาและส่งต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญได้ตามความเหมาะสม ทางคณะผู้จัดทำจึงได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเรื่องการใช้ยารักษาอาการปวดหลังส่วนล่าง โดยมีขอบเขตการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบถึงประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาภายใต้บริบทร้านยาของประเทศไทยที่เภสัชกรในร้านยาสามารถจ่ายยา

แก้ปวดบางประเภทได้โดยไม่ต้องมีใบสั่งยา เพื่อให้สามารถใช้เป็นหลักฐานสนับสนุนการใช้ยารักษาอาการปวดหลังส่วนล่างสำหรับเภสัชกรชุมชน และนำผลงานวิจัยไปเป็นข้อมูลสนับสนุนในการจัดทำแนวทางการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบถึงประสิทธิผลในการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาภายใต้บริบทร้านยาของประเทศไทย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถนำผลงานวิจัยนี้ไปเป็นข้อมูลสนับสนุนการจัดทำแนวทางการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาภายใต้บริบทร้านยาของประเทศไทย

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์เพื่อสืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ตรงกับประเด็นปัญหาที่ศึกษาโดยครอบคลุมงานวิจัยรูปแบบ RCT จากนั้นทำการประเมินคุณภาพ และระดับความเข้มแข็งตามเกณฑ์การประเมินหลักฐานเชิงประจักษ์

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1. ตั้งคำถามงานวิจัยโดยใช้ PICO Framework เป็นแนวทางในการตั้งคำถาม ดังนี้
P (Population) หมายถึง Patients with low back pain
I (Intervention) หมายถึง ยาเดี่ยว หรือยาสูตรผสม ที่ใช้ในการรักษาอาการ Low back pain ที่มีใช้ในร้านยา
C (Comparison intervention) หมายถึง เปรียบเทียบกับยาหลอก หรือการรักษาด้วยยาอื่นในกลุ่มเดียวกันหรือคนละกลุ่ม
O (Outcome) หมายถึง อาการปวด และ Pain score
2. การสืบค้นหลักฐานเชิงประจักษ์ ตาม PICO Framework ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ โดยใช้ MeSH Terms ร่วมกับคำสำคัญในการสืบค้นคือ ("Low Back Pain"[MeSH]) AND ("Drug Therapy"[MeSH] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" [MeSH] OR "Antidepressive Agents" [MeSH] OR "Anticonvulsants" [MeSH] OR "Acetaminophen" [MeSH] OR "Analgesics" [MeSH] OR "Muscle relaxants") ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ MEDLINE (PubMed) ซึ่งช่วงระยะเวลาที่ทำการสืบค้นคือ ช่วงเวลาที่มีคำสำคัญปรากฏบนสื่อสิ่งพิมพ์ระหว่างวันที่ 15 ธันวาคม ถึง 30 ธันวาคม พ.ศ. 2558
3. คัดเลือกงานวิจัยที่ได้จากการสืบค้นทั้งหมดโดยผู้วิจัยสองท่าน คือ ผู้วิจัย ว. และ ผู้วิจัย ท. อย่างเป็นอิสระต่อกัน เริ่มต้นด้วยการอ่านชื่อเรื่องและประเมินบทคัดย่อให้ได้ตามเกณฑ์การคัดเข้า-ออก จากนั้นอ่าน

งานวิจัยฉบับเต็มที่ผ่านมาเกณฑ์ข้างต้นและประเมินตามเกณฑ์คัดเลือกงานวิจัยอีกครั้ง ถ้าความเห็นของผู้วิจัยสองท่านไม่สอดคล้องกันให้ผู้วิจัยคนที่สามเป็นผู้ตัดสิน

เกณฑ์การคัดเข้า

- เป็นการศึกษาแบบ RCT ที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของยาที่ใช้ในการรักษา Low back pain โดยเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือการรักษาด้วยยาอื่นในกลุ่มเดียวกันหรือคนละกลุ่ม
- ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ
- ยาที่ทำการศึกษายาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

เกณฑ์การคัดออก

- งานวิจัยที่ผู้ป่วยมีอาการ Low back pain จากสาเหตุการผ่าตัด Systemic diseases Metastatic diseases รวมทั้ง Low back pain ที่สัมพันธ์กับ Sciatica nerve
- งานวิจัยที่ Follow up น้อยกว่า 1 วัน
- งานวิจัยที่ไม่สามารถเข้าถึงงานวิจัยฉบับเต็มได้ (Full text)

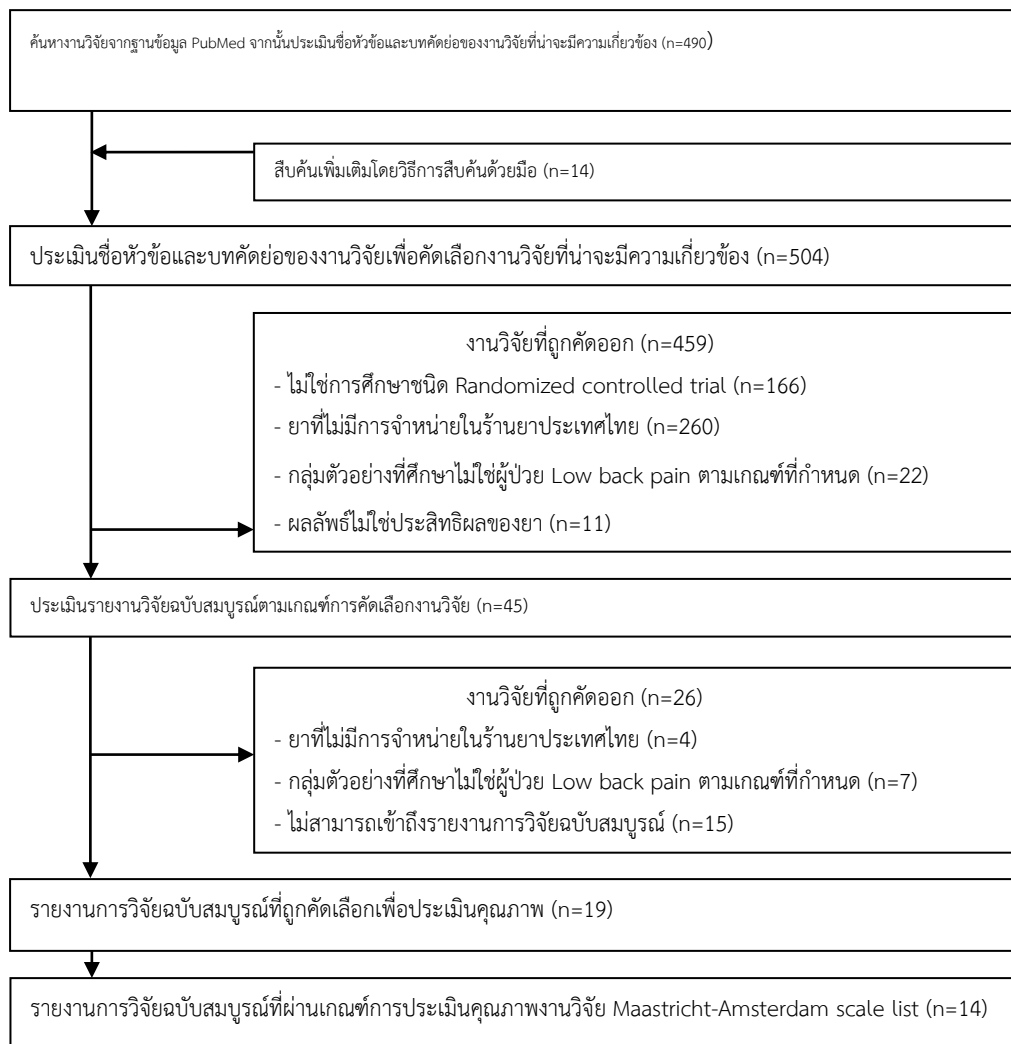
4. ประเมินคุณภาพของวิจัยที่คัดเลือกเข้ามาโดยผู้วิจัยสองท่าน (ว. และ ท.) อย่างเป็นอิสระต่อกันตามแบบเครื่องมือประเมินคุณภาพงานวิจัย Maastricht-Amsterdam scale list

5. สกัดข้อมูลที่สำคัญด้วย Data extraction form โดยผู้วิจัย 2 ท่านอย่างเป็นอิสระต่อกัน

6. วิเคราะห์ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลังส่วนล่างกับยาหลอกหรือการรักษาด้วยยาอื่นในกลุ่มเดียวกันหรือคนละกลุ่ม

ผลการวิจัย

พบงานวิจัยทั้งหมด 504 เรื่องจากการสืบค้นด้วยคำสำคัญโดยตรงจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ 490 เรื่องและจากการสืบค้นด้วยมือ 14 เรื่อง ในจำนวนนี้มีงานวิจัยที่ไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า 485 งานวิจัย เนื่องจากไม่ใช้รูปแบบการศึกษา Randomized controlled trial (RCT) 166 งานวิจัย ยาที่ไม่มีการจำหน่ายในร้านยาประเทศไทย 264 งานวิจัย กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาไม่ใช่ผู้ป่วย Low back pain ตามเกณฑ์ที่กำหนด 29 งานวิจัย ผลลัพธ์ไม่ใช่ประสิทธิผลของยา 11 งานวิจัย และไม่สามารถเข้าถึงตัวเต็มของงานวิจัยได้ 15 งานวิจัย ดังนั้นจึงมีงานวิจัยเพียง 19 งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่การศึกษานี้ โดยมี 14 งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์ประเมินคุณภาพงานวิจัย RCT ตาม Maastricht-Amsterdam scale list ดังแสดงในรูปภาพที่ 1



รูปภาพที่ 1 แสดงขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

งานวิจัยเหล่านี้ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีอาการ Low back pain (LBP) 2 ประเภท คือ Acute และ Chronic LBP โดยศึกษาในกลุ่ม Acute LBP 4 เรื่อง และ Chronic LBP 10 เรื่อง สามารถสรุปรายละเอียดการศึกษาของแต่ละเรื่องดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

1. Acute low back pain

กลุ่มตัวอย่างที่เป็น Acute LBP พบงานวิจัยทั้งหมด 4 งานวิจัยที่ศึกษาในกลุ่มยาต่างๆ ได้แก่ NSAIDs จำนวน 1 งานวิจัย (Dreiser et al., 2003: 375-385), Muscle relaxants จำนวน 1 งานวิจัย (Ralph et al. 2008: 551-558) และ Combinations จำนวน 2 งานวิจัย (Mibielli et al., 2009: 2589-2599; Perrot et al., 2006: 1592-1606) ผลการเทียบประสิทธิผลของยาแสดงรายละเอียดดังต่อไปนี้

1.1 ยากลุ่ม NSAIDs (Dreiser et al., 2003: 375-385)

เน้นศึกษาในกลุ่มตัวอย่างอายุ 18-60 ปีที่มีอาการปวดมากกว่า 50 ใน 100 millimeters (mm)

Visual Analogue Scale score (VAS score)* (จัดว่าเป็นการปวดที่มีระดับ moderate to severe pain) เกิดอาการมาประมาณ 2 วัน โดยศึกษาเทียบระหว่าง Diclofenac-K 50 mg กับยาหลอก และ Ibuprofen 400 mg กับยาหลอกศึกษาไป 7 วัน พบว่า

Diclofenac-K สามารถบรรเทาอาการปวดใน 3 ชั่วโมงแรกได้ดีกว่ายาหลอก ($P<0.05$) ส่วน Ibuprofen ไม่แตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.06$)

Diclofenac-K และ Ibuprofen มีคะแนน End of study global efficacy assessment** (คะแนนความปวดในวันที่ 7) มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$, $P<0.01$ ตามลำดับ)

1.2 ยากลุ่ม Muscle relaxants

ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างอายุ 18-65 ปีที่มีอาการปวดหลังมาไม่เกิน 3 วัน โดยเทียบระหว่าง Carisoprodol 1000 mg/day แบ่งให้ 4 ครั้ง กับยาหลอกศึกษา 3 วัน พบว่า Carisoprodol มี Patient-rated global impression of change*** และ Patient-rated relief from starting backache[†] ดีกว่ายาหลอก ($P<0.0001$, $P<0.0001$ ตามลำดับ) (Ralph et al., 2008: 551-558)

1.3 ยาสูตรผสม

พบงานวิจัย 1 เรื่องศึกษาในกลุ่มตัวอย่างอายุ 18-65 ปี ที่มีอาการ Acute LBP มาไม่เกิน 3 วัน ความรุนแรงของการอาการปวดเมื่อประเมินโดยใช้ VAS score อยู่ระหว่าง 20-80 mm โดย (จัดว่าเป็นการปวดที่มีระดับ mild to severe pain) ศึกษาสูตรผสมระหว่าง Diclofenac-K 50 mg กับวิตามิน B1 B6B12 รับประทานวันละ 2 ครั้ง เทียบกับยาเดี่ยว Diclofenac-K 50 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง พบว่าหลังจากรับการรักษาไป 3 วัน กลุ่มทดลองมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 46.5 กับ ร้อยละ 29 ตามลำดับ; $P=0.0005$) และค่าเฉลี่ยของ VAS score ของกลุ่มทดลองลดลงมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (24.5 ± 18 mm กับ 20.7 ± 18 mm ตามลำดับ; $P=0.044$) (Mibielli et al., 2009: 2589-2599)

*เครื่องมือวัดความปวดที่ประกอบด้วยเส้นตรงยาว 10 เซนติเมตร หรือ 100 มิลลิเมตร ที่ไม่มีตัวเลขแสดงให้เห็น ชายสุดเขียนว่า “ไม่ปวด” และขวาสุดเขียนว่า “ปวดมากจนทนไม่ได้” ผู้ป่วยจะกากบาทหรือชี้ไปบนเส้น จากนั้นผู้ประเมินจะวัดคะแนนความปวดจากสเกล โดยมีความหมายของตัวเลขเช่นเดียวกับ NRS

**การประเมินอาการปวดในวันที่ 7 (วันสุดท้ายของการศึกษา) แบ่งคะแนนออกเป็นตัวเลข 0 - 4 โดย 0 หมายถึง ไม่สามารถบรรเทาอาการปวดได้ และ 4 หมายถึง บรรเทาอาการปวดได้มาก

***เครื่องมือประเมินความรู้สึกของผู้ป่วย เทียบความรู้สึกก่อนกับหลังการได้รับยา แบ่งคะแนนเป็นตัวเลข 0 - 4 โดย 0 หมายถึง รู้สึกแย่ และ 4 หมายถึง รู้สึกดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด

†เครื่องมือวัดระดับการบรรเทาอาการปวดที่ 12 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ผู้ป่วยจะรายงานลงในใบบันทึกแบ่งคะแนนออกเป็นระดับตัวเลข 0 - 4 โดย 0 หมายถึง ไม่สามารถบรรเทาอาการปวดได้ และ 4 หมายถึง บรรเทาอาการปวดได้มาก

และพบงานวิจัย 1 เรื่องที่ศึกษาสูตรผสมระหว่าง Opioid analgesics กับ Analgesics (Perrot et al., 2006: 1592–1606) โดยเทียบประสิทธิผลของยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol 325 mg กับ Tramadol 37.5 mg (Max dose = 2600 และ 300 mg/วัน ตามลำดับ) เทียบกับยาเดี่ยว Tramadol 50 mg (Max dose = 400 mg/วัน) ในกลุ่มอายุ 18 ปีขึ้นไปที่มีอาการปวดต่อเนื่องมา 10-42 วัน และ VAS score มากกว่าหรือเท่ากับ 40 ใน 100 mm (จัดว่าเป็นการปวดที่มีระดับ moderate to severe pain) ศึกษาเป็นเวลา 10 วัน พบว่าการใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol กับ Tramadol หรือ Tramadol 50 mg. เดี่ยวๆ สามารถลด VAS score ได้เมื่อเทียบจากค่าเริ่มต้น ($P < 0.001$, $P < 0.001$ ตามลำดับ) แต่เมื่อเทียบค่า VAS score ของยาทั้งสอง พบว่า ความสามารถในการลดอาการปวดทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. Chronic low back pain

พบงานวิจัยทั้งหมด 10 เรื่องในกลุ่มตัวอย่างที่เป็น Chronic LBP โดยศึกษาในกลุ่มยา NSAIDs 3 เรื่อง แบ่งเป็นกลุ่ม Selective Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor 2 เรื่อง (Birbara et al., 2003: 307–315; O'Donnell et al., 2009: 1789–1802) และกลุ่ม Non Selective COX inhibitor 1 เรื่อง (Chang et al., 2008: 495–506), Topical analgesics 1 เรื่อง (Frerick et al., 2003: 59-64), Antidepressants และ Antiepileptics 2 เรื่อง (Katz et al., 2005: 656–661; Kalita et al., 2014: 127–132) และ ยาสูตรผสมระหว่าง Opioid analgesics กับ Analgesics 4 เรื่อง (Lee JH and Lee CH, 2013: 1830-1840; Ruoff et al., 2003: 1123-1141; Peloso et al., 2004: 2454–2463; Schiphorst et al., 2014: 800-806) โดยผลการเทียบประสิทธิผลของยาแสดงรายละเอียดดังต่อไปนี้

2.1 ยากลุ่ม NSAIDs

2.1.1 Selective COX-2 inhibitor

พบงานวิจัย 2 เรื่อง ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่มีอาการ LBP อย่างน้อย 3 เดือน โดยมี 1 เรื่องศึกษาเทียบระหว่าง Etoricoxib 60 mg และ 90 mg กับยาหลอก ภายใต้เงื่อนไขที่ว่ากลุ่มตัวอย่างต้องมีการใช้ยา NSAIDs หรือ Paracetamol มาอย่างน้อย 30 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษานี้ พบว่าการใช้ Etoricoxib 60 และ 90 mg เป็นเวลา 4 และ 12 สัปดาห์ สามารถลด VAS score ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก (ที่ 4 สัปดาห์ $P < 0.001$ ทั้งสองกลุ่มทดลอง, ที่ 12 สัปดาห์ $P < 0.001$ ในกลุ่ม Etoricoxib 60 mg และ $P < 0.05$ ในกลุ่ม Etoricoxib 90 mg) และการตอบสนองต่อยา Etoricoxib ทั้ง 2 ขนาดไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Birbara et al., 2003: 307-315)

ส่วนอีกหนึ่งงานวิจัยศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีอาการปวดปานกลางและรุนแรงที่มีค่า Numerical Rating Scale* (NRS) ของการปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 แบ่งเป็น 2 การศึกษาย่อย คือการศึกษาที่ 1 และ 2 ศึกษาเทียบระหว่าง Celecoxib 400 mg/day และ Tramadol 200 mg/day โดยทั้งสองการศึกษาได้รับยา 6 สัปดาห์เหมือนกันต่างแค่เพียงจำนวนกลุ่มตัวอย่างของการศึกษาที่ 1 และ 2 ที่มีจำนวนไม่เท่ากัน พบว่าทั้งสองการศึกษามีร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ NRS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จากค่าเริ่มต้นในกลุ่มที่ได้รับยา Celecoxib มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Tramadol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (การศึกษาที่ 1: $P < 0.001$, การศึกษาที่ 2: $P = 0.008$) (O'Donnell et al., 2009: 1789-1802)

*เครื่องมือวัดความปวดที่ใหญ่ผู้ป่วยบอกตัวเลขที่แสดงถึงความปวดขณะนั้น โดยใช้ตัวเลขตั้งแต่ 0 - 10 บอกระดับความรุนแรงของอาการปวด ซึ่ง 0 หมายถึงไม่มีอาการปวด และ 10 หมายถึงปวดมากที่สุด

2.1.2 Non Selective COX inhibitor

ศึกษาเทียบ Piroxicam beta-cyclodextrin (PBC) sachets กับ Piroxicam tablet ในกลุ่มอายุ 20-75 ปีที่มีอาการ LBP มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน และมี VAS score มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ใน 10 centimeters (cm) พบว่า PBC sachets ลด VAS score มากกว่า Piroxicam tablet อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.009$) (Chang et al., 2008: 495-506)

2.2 ยากลุ่ม Topical analgesics

ศึกษาเทียบ Capsicum plaster กับยาหลอกในกลุ่มอายุ 18-75 ปี ที่มีอาการ LBP นานกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน และมีคะแนนปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ใน 10 คะแนน (0-10) (จัดว่าเป็นการปวดที่มีระดับ moderate to severe pain) พบว่ากลุ่มทดลองมีคะแนนรวมของการปวดหลังจากรักษาไป 3 สัปดาห์ลดลงจากค่าเริ่มต้นมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ (ร้อยละ 42 กับ ร้อยละ 31 ตามลำดับ, $P=0.001$) และร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีการปวดลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จากค่าเริ่มต้นในกลุ่ม Capsicum plaster มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (67% กับ 49%; $P=0.002$) (Frerick et al., 2003: 59-64)

2.3 ยากลุ่ม Antidepressants และ Antiepileptics

พบงานวิจัย 2 งานวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วย Chronic LBP โดยหนึ่งงานวิจัยศึกษาในกลุ่มอายุ 18 ปี ขึ้นไปเทียบระหว่าง Bupropion SR กับยาหลอกเป็นเวลา 7 สัปดาห์ พบว่า NRS ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Katz et al., 2005: 656-661)

ส่วนอีกหนึ่งงานวิจัยศึกษาในกลุ่มอายุ 15-65 ปี เทียบ Amitriptyline (Antidepressants) กับ Pregabalin (Antiepileptics) โดยวัดผลที่ 14 สัปดาห์ พบว่า ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มี VAS score ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากค่าเริ่มต้น ในกลุ่ม Amitriptyline มากกว่ากลุ่ม Pregabalin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 57.3 กับ ร้อยละ 39.2 ตามลำดับ; $P=0.01$) และ Amitriptyline VAS score ลดลงจากค่าเริ่มต้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (สัปดาห์ที่ 6 ลดจาก 6.7 เหลือ 4; $P<0.01$ และสัปดาห์ที่ 14 ลดจาก 6.7 เหลือ 2.8; $P<0.01$) ส่วนยา Pregabalin ทำให้ VAS score ลดลงจากค่าเริ่มต้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (สัปดาห์ที่ 6 ลดจาก 6.7 เหลือ 4.5; $P<0.01$ และสัปดาห์ที่ 14 ลดจาก 6.7 เหลือ 3.8; $P<0.01$) (Kalita et al., 2014: 127-132)

2.4 ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol กับ Tramadol

พบงานวิจัย 4 เรื่องที่ศึกษายาสูตรผสมโดย 3 เรื่องศึกษา ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol 325 mg กับ Tramadol 37.5 mg เทียบกับยาหลอก และมี 1 เรื่องศึกษา Combinations Extended-release Tramadol HCl 75 mg กับ Paracetamol 650 mg fixed-dose combination tablets (TA-ER) เทียบกับยาหลอก

ใน 3 งานวิจัยที่ศึกษายาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol 325 mg กับ Tramadol 37.5 mg เทียบกับยาหลอกมี 2 งานวิจัยศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มี VAS score มากกว่าหรือเท่ากับ 40 ใน 100 mm (จัดว่าเป็นการปวดที่มีระดับ moderate to severe pain) ติดตามเป็นเวลา 3 เดือน โดยกลุ่มตัวอย่างมีอายุ 18

ปีขึ้นไป และ 25-75 ปี ผลการศึกษาทั้ง 2 เรื่องพบว่ายาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol กับ Tramadol สามารถลดค่าเฉลี่ย VAS score ได้มากกว่ายาหลอก โดยมี mean final VAS score เมื่อสิ้นสุด ได้ 47.4 mm. ในกลุ่มทดลองเทียบกับ 62.9 mm. ในกลุ่มควบคุม, $P < 0.001$ (Peloso PM et al, 2004: 2454-2463) และ mean final VAS score 44.4 mm. ในกลุ่มทดลอง และ 52.3 mm ในกลุ่มควบคุม, $P = 0.015$ (Ruoff GE et al., 2003: 1123-1141) ในขณะที่มีอีก 1 เรื่องทำในกลุ่มอายุ 18 ปีขึ้นไป VAS score มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ใน 10 cm เมื่อติดตาม ไป 2 สัปดาห์พบว่า Functional capacity ของกลุ่มที่ได้ยาสูตรผสม ระหว่าง Paracetamol 325 mg กับ Tramadol 37.5 mg ไม่ต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.10$) (Schiphorst et al., 2014: 800-806) ส่วนงานวิจัยที่ศึกษา Extended-release Tramadol HCl 75 mg กับ Paracetamol 650 mg fixed-dose combination tablets (TA-ER) เทียบกับยาหลอกในกลุ่มอายุ 25-75 ปี ที่มี VAS score มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ใน 10 cm และใช้ NSAIDs หรือ Selective COX-2 inhibitors ก่อนเข้าการศึกษา 7 วัน โดยคงขนาดยานั้นระหว่างศึกษา และติดตามไป 1 เดือน พบว่า ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มี VAS score ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จากค่าเริ่มต้น ไม่ต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบ Intention to treat (ITT) แต่ถ้าวเคราะห์แบบ Full analysis set* (FAS) และ

Per-protocol (PP) พบว่าร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มี VAS score ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จากค่าเริ่มต้นในกลุ่ม TA-ER มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (FAS $P = 0.037$, PP: $P = 0.027$) (Lee JH and Lee CH, 2013: 1830-1840)

*เป็นการวิเคราะห์ทางสถิติที่นำข้อมูลของผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนที่เป็นไปได้มาคำนวณ และมีความใกล้เคียงกับวิธี intention-to-treat (ITT) มากที่สุดที่นำข้อมูลของผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนมาใช้คำนวณ แต่วิธี FAS อาจจะคัดผู้เข้าร่วมการศึกษาบางคนออก เช่นผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ขาดข้อมูลหลังทำการการสุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 1 รายละเอียดการศึกษาใน Acute low back pain

	Intervention group	Control group	Primary outcome	ผลลัพธ์ที่ได้	หมายเหตุ
NSAIDs					
Dreiser et al. (2003: 375-385)	Diclofenac-K 12.5 mg ทาน 2 เม็ด ในครั้งแรก (Fix dose) จากนั้นรับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชั่วโมง (Flexible multiple dose: FMD)	Placebo	- TOTPAR-3 (อาการปวดที่ลดใน 3 ชั่วโมงแรกของ Fix dose) - The End of Study global efficacy ของระยะเวลา 7 วัน โดยอาศัย 5-point pain relief scale (FMD)	อาการปวดลดลง $P < 0.05$ อาการปวดลดลง $P < 0.001$	Diclofenac-K มี 5-point pain relief scale ของ FMD มากกว่า Ibuprofen ในวันที่ 7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P = 0.03$

	Ibuprofen 200 mg ทาน 2 เม็ด ครั้งแรก (Fix dose) จากนั้นรับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชั่วโมง (FMD)	Placebo	- TOTPAR-3 (อาการปวดที่ลดใน 3 ชั่วโมงแรกของ Fix dose) - The End of Study global efficacy ของระยะเวลา 7 วัน โดยอาศัย 5-point pain relief scale (FMD)	อาการปวดลดลง P=0.06 อาการปวดลดลง P<0.01	
Muscle relaxants					
Ralph et al. (2008: 551-558)	Carisoprodol 1000 mg	Placebo	- Patient-rated relief from starting backache ในวันที่ 3 - Patient-rated global impression of change ในวันที่ 3	อาการปวดลดลง P<0.0001 อาการปวดลดลง P<0.0001	- -
ยาสูตรผสม					
Mibielli et al. (2009: 2589-2599)	Diclofenac 50 mg, Vitamin B1 50 mg, B6 50 mg, B12 1 mg	Diclofenac 50 mg	- จำนวนผู้ป่วยที่มี VAS score น้อยกว่า 20 mm ประเมินวันที่ 3 5 และ 7	อาการปวดลดลง P=0.0005	-
Perrot et al. (2006: 1592-1506)	Paracetamol 325 mg /Tramadol 37.5 mg	Tramadol 50 mg	- VAS score ประเมินวันที่ 10	การลดการปวดไม่ต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ไม่ระบุค่า P-value)	ถ้าเทียบกับค่าเริ่มต้น ในกลุ่ม Paracetamol/ Tramadol: มีอาการปวดลดลง P<0.001 และมีอาการปวดลดลงในกลุ่ม Tramadol: P<0.001

ตารางที่ 2 รายละเอียดการศึกษาใน Chronic low back pain

Study	Intervention group	Control group	Primary outcome	ผลลัพธ์ที่ได้	หมายเหตุ
NSAIDs					
Birbara et al. (2003: 307-315)	Etoricoxib 60 mg	Placebo	VAS score ประเมินสัปดาห์ที่ 4 และ 12	อาการปวดลดลงในสัปดาห์ที่ 4: $P<0.001$, และอาการปวดลดลงในสัปดาห์ที่ 12: $P<0.001$	-
	Etoricoxib 90 mg	Placebo	VAS score ประเมินสัปดาห์ที่ 4 และ 12	อาการปวดลดลงในสัปดาห์ที่ 4: $P<0.001$, และลดลงในสัปดาห์ที่ 12: $P=0.05$	-
Chang et al. (2008: 495-506)	Piroxicam beta-cyclodextrin (PBC) sachets 20 mg	Piroxicam tablet 20 mg	VAS score ประเมินวันที่ 28	อาการปวดลดลง $P=0.009$	เทียบกับค่าเริ่มต้นโดยยา PBC: $P=0.031$ Piroxicam tablet: $P=0.031$
O'Donnell et al. (2009: 1789-1802)	Celecoxib 200 mg BID	Tramadol HCL 50 mg QID	ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ NRS for pain ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 (แบ่งเป็นการศึกษาที่ 1 และ 2) ประเมินสัปดาห์ที่ 6	การศึกษาที่ 1: จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการปวดลดลง $P<0.001$ การศึกษาที่ 2: จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการปวดลดลง $P=0.008$	-
Topical Analgesics					
Frerick et al. (2003: 59-64)	Capsicum plaster	Placebo	- คะแนนการปวดที่ลดลง ประเมินวันที่ 21 - ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่คะแนนการปวดที่ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30	อาการปวดลดลง $P=0.001$ จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการปวดลดลง $P=0.002$	

Antidepressants					
Katz et al. (2005: 656-661)	Bupropion SR 150 mg	Placebo	NRS ประเมินสัปดาห์ที่ 6	อาการปวดลดลงไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ไม่ระบุค่า P)	อาการปวดลดลงจากค่าเริ่มต้น 1 คะแนน จาก 0-10 NRS
Kalita et al. (2014: 127-132)	Amitriptyline (AMT) 12.5 mg hs 2 wks then 25 mg 4 wks max 50 mg)	Pregabalin (PG) 75 mg BID 2 wks then 150 mg BID 4 wks และ 300 mg BID	ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า VAS score ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ประเมินสัปดาห์ที่ 14	จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการปวดลดลง แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ P=0.01	เทียบกับค่าเริ่มต้น ยา AMT&PG VAS score wk 6, 14 ลดลง (P<0.01, P<0.01 ตามลำดับ)
Study	Intervention group	Control group	Primary outcome	ผลลัพธ์ที่ได้	หมายเหตุ
ยาสูตรผสม					
Lee JH and Lee CH (2013: 1830-1840)	Extended-release Tramadol HCl 75 mg/Paracetamol 650 mg fixed-dose combination (TA-ER)	Placebo	ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มี VAS score ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ประเมินวันที่ 29	ร้อยละจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการปวดลดลง มากกว่าร้อยละ 30 มากกว่ากลุ่มควบคุม P=0.027 (PP) P=0.037 (FAS)	เทียบกับค่าเริ่มต้น โดยมี VAS score ลดลง ในวันที่ 8, 15, 29 (P=0.0015, P=0.0006, P=0.0095 ตามลำดับ)
Ruoff et al.(2003: 1123-1141)	Paracetamol 325 mg/ Tramadol 37.5 mg	Placebo	VAS score ประเมินวันที่ 91	อาการปวดลดลง P=0.015	-
Peloso et al. (2004: 2454-2463)	Paracetamol 325 mg/ Tramadol 37.5 mg (Ultracet)	Placebo	VAS score ประเมินวันที่ 91	อาการปวดลดลง P<0.001	-

Schiphorst et al. (2014: 800-806)	Paracetamol 325 mg/ Tramadol 37.5 mg BID	Placebo	Functional capacity โดยใช้ เครื่องมือ FCE subtests ⁺⁺⁺⁺ ประเมิน สัปดาห์ที่ 2	Functional capacity ไม่แตกต่างจากกลุ่ม ควบคุม P=0.10	-
-----------------------------------	--	---------	---	--	---

++++ประเมินสมรรถภาพในการออกแรง โดยใช้ FCE subtests ที่ประกอบด้วย วัดความสามารถในการยกสิ่งของ การถือสิ่งของ การยืดตัวให้มากที่สุด และการก้มหยิบสิ่งของ โดยมีหน่วยของการวัด เป็น กิโลกรัม กิโลกรัม วินาที และวินาที/รอบ ตามลำดับ

สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เรื่องการใช้อารักขาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยา ภายใต้บริบทร้านยา งานวิจัยส่วนมากศึกษาอาการปวดหลังส่วนล่างเป็น 2 ระยะ คือ ระยะเฉียบพลัน (Acute low back pain) คือ มีอาการปวดหลังส่วนล่างมาเป็นระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน และระยะเรื้อรัง (Chronic low back pain) คือ มีอาการปวดหลังส่วนล่างมาเป็นระยะเวลามากกว่า 3 เดือน ซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาทั้งสองระยะ เหมือนและต่างกันในกลุ่มยา ดังรายละเอียดแสดงต่อไปนี้

1. Acute low back pain

มีหลักฐานงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพงานวิจัย Maastricht-Amsterdam scale list สนับสนุนยา 3 กลุ่ม ได้แก่ NSAIDs, Muscle relaxants และยาสูตรผสม ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1.1 NSAIDs

ประสิทธิภาพการบรรเทาอาการปวดโดยวัดผลจาก VAS score พบว่า การใช้ยา Diclofenac-K 50-150 mg/day และ Ibuprofen 800-2400 mg/day เป็นระยะเวลา 7 วัน มีประสิทธิภาพในการบรรเทา Acute LBP เมื่อเทียบกับยาหลอก (Dreiser et al., 2003: 375-385) นอกจากนี้ยังพบว่า Diclofenac-K 25 mg สามารถลดอาการปวดใน 3 ชั่วโมงแรก ได้ดีกว่า Ibuprofen 400 mg อาจเนื่องจาก Diclofenac-K มีค่าการละลายเป็น Sparingly soluble water, 1:30-100 ส่วน Ibuprofen มีค่าการละลายเป็น Practically insoluble in water, 1:≥10,000 ทำให้ Diclofenac-K ละลายและดูดซึมได้เร็วกว่า จึงลดอาการปวดได้เร็วกว่า (Brayfield, 2014: 48)

การใช้อายุสูตรผสมระหว่างวิตามิน B1 B6 B12 กับ Diclofenac-K 50 mg มีประสิทธิภาพมากกว่า การใช้ Diclofenac-K 50 mg เดี่ยวๆ (Mibielli et al., 2009: 2589-2599) โดยวัดผลเป็นจำนวนผู้ป่วยที่ VAS score ลดลงเหลือน้อยกว่า 20 mm และความพึงพอใจในอาการปวดที่ลดลง ทั้งนี้เนื่องจากวิตามิน B เป็น cofactor ที่สำคัญในการส่งกระแสประสาทให้เป็นไปอย่างปกติ โดยวิตามิน B1 เป็นสารสำคัญในการสังเคราะห์ Acetylcholine ทำให้การนำสัญญาณประสาทไปยัง Peripheral nerve ได้ง่ายขึ้น (Christensen., 2013: n. pag.) วิตามิน B12 มีหน้าที่เป็นตัวช่วยเปลี่ยนกรดอะมิโน Homocysteine เป็น Methionine ที่เป็นส่วนสำคัญในกระบวนการสร้างสารสื่อประสาทและการส่งสัญญาณประสาท (Zhang M et al., 2013. 1-6.) และวิตามิน

B6 เป็นตัวเปลี่ยนสารสื่อประสาท Glutamate ให้เป็น Gamma aminobutyric acid (GABA) ทำให้ปริมาณ Glutamate ลดลง ทั้งนี้หากมี Glutamate เยอะเกินไปจะกระตุ้นสมองให้ทำงานผิดปกติได้ (Linda J. 2014: n. pag.) จากผลทั้งหมดของวิตามิน B ดังกล่าวจึงทำให้วิตามิน B1 B6 และ B12 เป็นส่วนประกอบสำคัญในกระบวนการสร้างและส่งสัญญาณประสาทให้ทำงานได้อย่างปกติ อาจส่งผลให้วิตามินไปเสริมประสิทธิภาพของยา Diclofenac-K ได้

จากผลการศึกษายากลุ่ม NSAIDs พบว่าเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับแนวทางการใช้ยารักษา LBP ของ American Academy of Family Physicians (AAFP) 2012 (Casazza et al., 2012: 343-350) โดยในภาวะ Acute LBP แนะนำให้ใช้ Paracetamol หรือ NSAIDs เป็นยาตัวแรกในการรักษาและได้ข้อสรุปเพิ่มเติมว่า Diclofenac-K มีประสิทธิภาพมากกว่า Ibuprofen การใช้วิตามิน B1 B6 และ B12 กับ Diclofenac-K มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดหลังส่วนล่างได้มากกว่าการใช้ Diclofenac-K เดียวๆ

1.2 Muscle relaxants

ประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดโดยวัดผลจาก Patient-rated relief from starting backache พบว่า การใช้ Carisoprodol 1000 mg/day เป็นระยะเวลา 3 วัน มีประสิทธิภาพในการบรรเทา Acute LBP เมื่อเทียบกับยาหลอก (Ralph et al., 2008: 551-558)

โดยยา Carisoprodol จัดเป็นยากล่อมประสาทและมีข้อบ่งใช้ตามแนวทางการรักษา Acute LBP ของ American Pain Society 2009 (Chou R and Huffman L, 2009: n. pag.) และรูปแบบยาที่มีจำหน่ายคือยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol 350 mg กับ Carisoprodol 175 mg อาจสามารถเลือกใช้ยา ดังกล่าวได้โดยคำนึงถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เช่น ยาทำให้ง่วงซึมและเสพติดได้ (Gonzalez et al., 2009: 108-186)

นอกจากนี้ยังมียาตัวอื่นๆในกลุ่มยากล่อมประสาทคือ Tolperisone HCl, Tizanidine และ Orphenadrine citrate ซึ่งเป็นยาที่มีใช้ในร้านยาประเทศไทย แต่ไม่พบหลักฐานสนับสนุนประสิทธิภาพในการลดอาการปวดหลังส่วนล่างได้ เมื่อพิจารณากลไกการออกฤทธิ์ พบว่ายา Tolperisone HCl ออกฤทธิ์ยับยั้ง Sodium และ Calcium channels, Tizanidine ออกฤทธิ์เป็น Alpha-2 adrenergic receptor agonist และ ยา Orphenadrine citrate ออกฤทธิ์เป็น Anti-cholinergic จะเห็นได้ว่ายา Tolperisone HCl, Tizanidine และ Orphenadrine citrate มีกลไกที่แตกต่างจาก Carisoprodol ที่ออกฤทธิ์ผ่าน GABA-A receptor ใน Central nervous system ดังนั้น หากต้องการใช้ยา Muscle relaxants ตัวอื่นๆ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่าง

1.3 ยาสูตรผสม

การใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Tramadol 50-400 mg กับ Paracetamol 325-2600 mg และ Tramadol 37.5-300 mg เดี่ยวๆ เป็นเวลา 10 วัน มีประสิทธิภาพในการบรรเทา Acute LBP ได้เมื่อเทียบ VAS score กับค่าเริ่มต้นและมีหลักฐานเทียบการใช้ยาทั้ง 2 ตัวดังกล่าวพบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน (Perrot et al., 2006: 1592-1506) เมื่อพิจารณาร่วมกับแนวทางการรักษา Acute LBP ของ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009 (National Collaborating Centre for Primary Care, 2009: 2-240) พบว่าแนะนำให้ใช้ Opioid analgesics เป็น Second line และ จาก AAFP 2012 (Casazza et al.,

2012: 343-350) แนะนำให้ใช้ Opioids ในกรณี Severe LBP อย่างไรก็ตามไม่มีการแนะนำการใช้ Paracetamol ร่วมกับ Tramadol

จากหลักฐานสนับสนุนการใช้ยาทั้ง 3 กลุ่ม พบว่าให้ประสิทธิผลในการรักษา Acute LBP ทั้งนี้ พารามิเตอร์ที่ใช้วัดผลลัพธ์เป็น Subjective outcome ซึ่งเป็นการวัดความรู้สึกของผู้ป่วย อาทิเช่น Pain intensity score, VAS score, Patient rate relief, Responder rate, Patient's Satisfaction, อาการปวดที่ลดลงในเวลา 3 ชั่วโมง ดังนั้นในการนำผลการศึกษาไปใช้ประโยชน์อาจมีความน่าเชื่อถือน้อยกว่า Objective outcome จึงควรพิจารณาความเหมาะสมในการเลือกใช้ยาพร้อมกับแนวทางการรักษา Acute LBP อื่นๆ เช่น AAFP 2012, American Pain Society 2009 (Casazza et al., 2012: 343-350; Chou R and Huffman L, 2009: n. pag.) และบริบทของผู้ป่วยแต่ละราย

2. Chronic low back pain

หลักฐานงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพงานวิจัย Maastricht-Amsterdam scale list สนับสนุนการใช้ยา 5 กลุ่ม ได้แก่ NSAIDs, Antiepileptics, Analgesics, Antidepressants และ ยาสูตรผสม แสดงรายละเอียดดังนี้

2.1 NSAIDs

การใช้ Etoricoxib 60 และ 90 mg/day เป็นระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์มีประสิทธิผลในการบรรเทา Chronic LBP ได้เมื่อเทียบกับยาหลอก และเมื่อเทียบยาทั้งสองตัวให้ประสิทธิผลไม่แตกต่างกันทั้ง 4 และ 12 สัปดาห์ (Birbara et al., 2003: 307-315) ทั้งนี้ตามแนวทางการรักษา Chronic LBP ของ AAFP 2009 (Last AR and Hulbert K, 2009: n. pag.) แนะนำให้ใช้ NSAIDs กลุ่ม Selective COX-2 inhibitors ตัวเดียวคือ Celecoxib 200 mg BID แต่ไม่ได้ระบุยา Etoricoxib โดยยาดังกล่าวแนะนำให้ใช้ใน Osteoarthritis และ Rheumatoid arthritis ขนาดยา 60 และ 90 mg ตามลำดับ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้ Selective COX-2 inhibitor ที่นอกเหนือจาก Celecoxib โดยสามารถใช้ Etoricoxib 60 mg/day เพื่อรักษา Chronic LBP ได้และจากรายงานความปลอดภัยในการศึกษาพบว่า Etoricoxib 60 mg/day ผลข้างเคียงน้อยกว่า Etoricoxib 90 mg/day (Mibielli et al., 2009: 2589-2599)

สำหรับการใช้ยา Piroxicam beta-cyclodextrin (PBC) sachets 20 mg/day และ Piroxicam tablets 20 mg/day เป็นเวลา 28 วัน มีประสิทธิผลในการบรรเทา Chronic LBP ได้เมื่อเทียบ VAS score กับค่าเริ่มต้น และศึกษาเทียบยาทั้งสองตัว พบว่า PBC sachets 20 mg มี VAS score ที่ลดลงมากกว่า Piroxicam tablets อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Chang et al., 2008: 495-506) อาจเป็นเพราะรูปแบบยาผงละลายน้ำ ช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายและดูดซึมตัวยามากขึ้น ทำให้ปริมาณยาในร่างกายเพื่อลดการปวดมีมากขึ้น

นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยเทียบ Celecoxib กับ Tramadol ที่ศึกษาผลลัพธ์เป็นร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มี NRS ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จากค่าเริ่มต้นพบว่า Celecoxib 400 mg/day มีประสิทธิผลมากกว่า Tramadol HCl 200 mg/day (O'Donnell et al., 2009: 1789-1802) แต่เมื่อพิจารณาอัตราการออกกลางคัน (Dropout rate) พบว่ายา Tramadol HCl 200 mg/day มีอัตราการออกกลางคัน ร้อยละ 30.6 แต่กลุ่ม Celecoxib มีเพียงร้อยละ 14.4 จึงอาจทำให้จำนวนคนที่มีคะแนนปวดลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จากค่าเริ่มต้นในกลุ่ม Tramadol HCl น้อยกว่ากลุ่ม Celecoxib โดยกลุ่ม Tramadol HCl มีอัตราการออก

กลางคันสูง เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ และการศึกษาไม่มีการรายงานผลลัพธ์ของ Celecoxib หรือ Tramadol HCl เทียบกับค่าเริ่มต้นหรือยาหลอก

2.2 Antiepileptics

การใช้ Pregabalin 150-600 mg/day เป็นเวลา 6 และ 14 สัปดาห์ สามารถลดอาการ Chronic LBP ได้เมื่อเทียบ VAS score จากค่าเริ่มต้น (Kalita et al., 2014: 127-132) ในขณะที่แนวทางการรักษา Chronic LBP ของ NICE 2009 (National Collaborating Centre for Primary Care, 2009: 2-240) ไม่มีการแนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษา แต่แนะนำให้ใช้บรรเทาอาการปวดระยะสั้นใน Neuropathic pain ตามแนวทางการรักษาของ AAFP 2009 (Last AR and Hulbert K, 2009: n. pag) ดังนั้นหากจะใช้ยากลุ่มดังกล่าว ควรพิจารณาร่วมกับผลข้างเคียงเช่น อาการมึนงง

2.3 Antidepressants

การใช้ Amitriptyline 12.5-50 mg/day เป็นเวลา 6 และ 14 สัปดาห์ สามารถลด Chronic LBP ได้เมื่อเทียบ VAS score จากค่าเริ่มต้น และเมื่อเทียบประสิทธิผลการลด Chronic LBP ของ Amitriptyline 12.5-25 mg/day กับ Pregabalin 150-600 mg/day ติดตามไป 14 สัปดาห์ พบว่า Amitriptyline 12.5-25 mg/day มีร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มี VAS score ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากค่าเริ่มต้น มากกว่า Pregabalin 150-600 mg/day (Kalita et al., 2014: 127-132) อาจเนื่องจากกลไกของยา Amitriptyline เกี่ยวข้องกับ Chronic LBP มากกว่า Pregabalin โดย Amitriptyline ออกฤทธิ์ Inhibit reuptake ของ Serotonin (5-HT) และ Norepinephrine (NE) (Maizels and McCarberg, 2005: 483-490) มีผลที่ Descending Serotonergic-Noradrenergic inhibitory pathways ทำให้เพิ่มประมาณสารสื่อประสาท 5-HT และ NE ซึ่งสารทั้งสองดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการบรรเทาปวด Chronic LBP (Lee, et al., 2011: 2-3) ในขณะที่ Pregabalin ออกฤทธิ์ผ่าน Alpha₂ delta protein subunit ของ Voltage gate calcium channel ในสมองส่วนกลาง มีผลยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทที่ Central sensitization ได้แก่ Glutamate, NE, 5-HT และ Substance P ที่เกี่ยวข้องกับการลดปวดของ Chronic LBP น้อยกว่าจึงลดอาการปวดได้น้อยกว่า (Lee, et al., 2011: 2-3)

การใช้ Bupropion SR 150-300 mg/day เวลา 6 สัปดาห์ ลดอาการ Chronic LBP ได้ไม่ต่างจากยาหลอกเมื่อประเมินด้วย NRS (Kalita et al., 2014: 127-132) ซึ่งสอดคล้องตามแนวทางการรักษา Chronic LBP ของ AAFP 2009 และ NICE 2009 (Last AR and Hulbert K, 2009: n. pag.; National Collaborating Centre for Primary Care, 2009: 2-240) ที่แนะนำให้ใช้ Tricyclic antidepressants (TCA) หรือ Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) เป็น Adjunctive therapy แต่ไม่แนะนำ Bupropion เพราะกลไกของยาแตกต่างกัน โดย TCA หรือ SSRI มีกลไกในการระงับการปวดผ่านทางสารสื่อประสาท 5-HT และ NE ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทหลักที่ทำให้เกิดการปวด (Lee, et al., 2011: 2-3) ส่วน Bupropion SR เป็น Antidepressants ที่ออกฤทธิ์ผ่านทางสารสื่อประสาท Dopamine (DA) และ NE (Elaine K and others. 2014: 2491) ซึ่งมีเพียงสารสื่อประสาท NE ตัวเดียวที่เกี่ยวข้องกับการระงับการปวด ดังนั้นการใช้ Bupropion SR ในการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างจึงให้ผลไม่แตกต่างจากยาหลอก

2.4 Topical Analgesics

การใช้ Capsicum plaster (Capsaicinoids 22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) เวลา 21 วัน สามารถลดอาการปวดได้ เมื่อวัดผลลัพธ์ด้วยคะแนนรวมของการปวดหลังตาม Arhus Low Back Rating Scale* ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นเทียบกับยาหลอก (Frerick et al., 2003: 59-64) ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกับแนวทางการรักษา Chronic LBP ของ European 2004 และ AAFP 2009 (Cedraschi C. et al., 2004: n. pag.; Last AR and Hulbert K, 2009: n. pag.) ที่แนะนำให้ใช้ได้ ใน Chronic LBP

2.5 ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol กับ Tramadol

การใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol กับ Tramadol บรรเทาอาการ Chronic LBP มีการวัดผลลัพธ์ 2 รูปแบบ คือ Subjective outcome และ Objective outcome ซึ่งให้ผลการศึกษาขัดแย้งกันดังนี้

5.1 การวัดในรูปแบบ Subjective outcome; VAS score ของ ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol 325-2600 mg กับ Tramadol 37.5-300 mg ติดตามไป 3 เดือน พบว่ามีประสิทธิภาพในการบรรเทา Chronic LBP ได้เมื่อเทียบกับยาหลอก (Ruoff et al., 2003: 1123-1141; Peloso PM. et al., 2004: 2454-2463) และการวัด Objective outcome; ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มี VAS score ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ

* การประเมินภาวะที่เกี่ยวข้องกับอาการปวดหลังส่วนล่าง ได้แก่ อาการปวด ความทุพพลภาพ และความบกพร่องทางร่างกาย การประเมินจะใช้ box scale ที่มีคะแนนตั้งแต่ 0 – 10 โดย 0 หมายถึง ไม่มีอาการปวด และ 10 หมายถึง ปวดจนไม่สามารถทนได้ ทำการประเมิน 3 ช่วงเวลา คือ อาการปวดขณะทำการศึกษ อาการปวดที่แย่ที่สุดใน 1 – 2 อาทิตย์ และอาการปวดโดยเฉลี่ยใน 1 – 2 อาทิตย์ สำหรับการวัดความทุพพลภาพจะอาศัยแบบสอบถาม 15 ข้อ คะแนนเต็ม 30 คะแนน ส่วนการวัดความบกพร่องทางร่างกายจะประกอบด้วย ความทนทานของกล้ามเนื้อหลัง การเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อหลังละ 30 ของยาสูตรผสมระหว่าง Extended-release Tramadol 75-300 mg กับ Paracetamol 650-2600 mg ติดตามไป 29 วันพบว่ามีประสิทธิภาพในการบรรเทา Chronic LBP ได้เมื่อเทียบกับยาหลอกโดยวิเคราะห์แบบ Full analysis set หรือ Per-protocol (Lee JH and Lee CS, 2013: 1830-1840)

5.2 การวัด Objective outcome; Functional capacity ของ ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol 650-1950 mg กับ Tramadol 75-225 mg ติดตามเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าไม่ต่างจากยาหลอก (Schiphorst Preuper et al., 2014: 800-806)

เมื่อพิจารณาร่วมกับแนวทางการรักษา พบว่าตามแนวทางการรักษา Chronic LBP ต่างๆ ไม่แนะนำ Combinations ระหว่าง Tramadol กับ Paracetamol แต่พบว่าแนวทางการรักษา Chronic LBP ของ AAFP 2009 (Last AR and Hulbert K, 2009: n. pag.) แนะนำ Tramadol กรณีที่ปวดรุนแรงหรือใช้ NSAIDs ไม่ได้ผล และแนวทางการรักษา Chronic LBP ของ European 2004 (Cedraschi C et al., 2004: n. pag.) แนะนำ Tramadol แบบ Slow release ให้ยาแบบตลอดเวลา (Around the clock) ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อ NSAIDs ดังนั้นการใช้ยา Combinations ระหว่าง Tramadol กับ Paracetamol ในการรักษา Chronic LBP ควรมีหลักฐานที่วัดเป็น Objective outcome เพิ่มเติม เพื่อเพิ่มความแม่นยำและน่าเชื่อถือของข้อมูล

บทสรุปจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย Acute LBP ได้แก่ Diclofenac-K, Ibuprofen, Tramadol, Carisoprodol, ยาสูตรผสมระหว่าง Diclofenac-K

กับวิตามิน B, ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol กับ Tramadol ส่วนยาที่มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วย Chronic low back pain ได้แก่ Etoricoxib, Celecoxib, Piroxicam, Piroxicam beta-cyclodextrin sachets, Capsicum plaster, Amitriptyline, Pregabalin, ยาสูตรผสมระหว่าง Paracetamol กับ Tramadol สำหรับยาแก้ปวดอื่นๆรวมถึงยาคลายกล้ามเนื้อกลุ่มอื่นๆที่ไม่ได้กล่าวถึงนั้นยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงประสิทธิผลในการรักษาอาการปวดหลังได้ เกสซ์กรผู้จ่ายยาเพื่อรักษาอาการปวดหลังแก่ผู้ป่วยแต่ละรายจึงควรคำนึงถึงผลได้และผลเสียที่เกิดจากยาประกอบคู่กันเสมอ บทสรุปข้อมูลวิจัยเหล่านี้ไปควรใช้ประกอบเป็นหลักฐานในการสนับสนุนการจัดทำแนวทางการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างด้วยยาภายใต้บริบทร้านยาของประเทศไทยต่อไป

ข้อจำกัดของงานวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ควรมีการสืบค้นงานวิจัยให้ครอบคลุมมากที่สุด อาจต้องสืบค้นจากฐานข้อมูลหลายๆแหล่ง รวมถึงสืบค้นงานวิจัยที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ แต่เนื่องจากข้อจำกัดด้านระยะเวลาของการทำวิจัย จึงสืบค้นได้เพียงฐานข้อมูลเดียวคือ MEDLINE (PubMed)
2. ในขั้นตอนการสืบค้นงานวิจัยผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ MEDLINE ได้มีการสืบค้นและรวบรวมข้อมูลที่ตีพิมพ์ก่อนเดือนธันวาคม 2558 ทำให้ไม่สามารถเข้าถึงงานวิจัยฉบับเต็มที่ตีพิมพ์มานาน และบางงานวิจัยต้องเสียค่าใช้จ่ายในการเข้าถึงงานวิจัยฉบับเต็มจึงต้องมีการคัดออก ส่งผลให้เกิด Selection bias
3. การนำผลการศึกษามาประยุกต์ใช้ภายใต้บริบทร้านยาของประเทศไทย ควรเพิ่มงานวิจัยที่ทำการศึกษาในประเทศไทย เนื่องด้วยความแตกต่างกันของกลุ่มตัวอย่างอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาที่แตกต่างกัน

เอกสารอ้างอิง

ภาษาต่างประเทศ

- Birbara CA., and others. (2003). "Treatment of chronic low back pain with Etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: Improvement in pain and disability - A randomized, placebo-controlled, 3-month trial." **Journal of Pain** 4, 6 (August): 307-315.
- Brayfield A. (2014). **Martindale the complete drug reference**. 38th ed. London: Pharmaceutical press.
- Casazza BA., and others. (2012). "Diagnosis and treatment of acute Low back pain." **Am Fam Psysician** 85, 15 (Feb): 343-350.
- Cedraschi C., and others. (2004). **European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain**. Accessed December 26, 2015. Available from http://www.backpaineurope.org/web/files/WG2_Guidelines.pdf

- Chaiamnuay P., and others. (1998). "Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: A WHO-ILAR COPCORD study community oriented programme for the control of rheumatic disease." *J Rheumatol* 25, 7 (July): 1382–1387.
- Chang ST., and others. (2008). "Effects of Piroxicam-beta-cyclodextrin sachets on abnormal postural sway in patients with chronic low back pain." *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 33, 5 (October): 495–506.
- Chou R and Huffman L. (2009). **Evaluation and management of low back pain: Evidence review**. Assessed December 28, 2015. Available from <http://americanpainsociety.org/uploads/education/guidelines/evaluation-management-lowback-pain.pdf>
- Christensen S. (2013). **B1 and B12 vitamins to treat peripheral neuropathy**. Assessed March 20, 2016. Available from <http://www.livestrong.com/article/517254-b1-and-b12-vitamins-to-treat-peripheral-neuropathy/>
- Chung J and Zeng Y. (2013). "Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain." *Pain Physician* 16, 6 (November-December): E685–E704.
- Dreiser RL., and others. (2003). "Relief of acute low back pain with Diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, Ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial." *Int J ClinPharmacolTher* 41, 9 (September): 375–385.
- Elaine K., and others. (2014). **AHFS Drug information 2014**. United states of America: American Society of Health-System Pharmacists: 2491
- Frerick H., and others. (2003). "Topical treatment of chronic low back pain with a Capsicum plaster." *Pain* 106, 1-2 (November): 59–64.
- Gonzalez L., and others. (2009). "Abuse potential of Soma: the GABA-A receptor as target." *Mol Cell Pharmacol* 1, 4 (January): 108–186.
- Kalita J., and others. (2014). "An open labeled randomized controlled trial of Pregabalin versus Amitriptyline in chronic low backache." *Journal of the Neurological Sciences* 342, 1 (July): 127–132.
- Katz J., and others. (2005). "A randomized, placebo-controlled trial of Bupropion sustained release in chronic low back pain." *The Journal of Pain* 6, 10 (October): 656–661.
- Last AR and Hulbert K. (2009). **Chronic low back pain: Evaluation and management**. Assessed December 28, 2015. Available from <http://www.aafp.org/afp/2009/0615/p1067.html>

- Lee JH and Lee CS. (2013). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release Tramadol hydrochloride/Acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain." **Clinical Therapeutics** 35, 11 (November): 1830–1840.
- Lee YC., and others. (2011). "The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia." **Arthritis Research & Therapy** 13, 211 (February): 2-3.
- Linda J. (2014). **GABA: Managing brain stimulation, anxiety, and other consequences.** Assessed March 20, 2016. Available from http://www.wellnessresources.com/health/articles/gaba_managing_brain_stimulation_anxiety_and_other_consequences/
- Machado LA., and others. (2009). "Analgesic effects of treatments for non-specific low back pain: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials." **Rheumatology** 48, 5 (May): 520–527.
- Maizels M. and McCarberg B. (2005). "Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain." **American Family Physician** 71, 3 (February): 483–490.
- Mibielli M., and others. (2009). "Diclofenac plus B vitamins versus Diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study." **Curr Med Res Opin** 25, 11 (November): 2589–2599.
- National Collaborating Centre for Primary Care. (2009). **Low back pain: Early management of persistent non-specific low back pain.** Assessed October 10, 2015. Available from <http://www.nice.org.uk/guidance/cg88/evidence/cg88-low-back-pain-full-guideline3:2-240>.
- O'Donnell JB., and others. (2009). "The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: Results from two randomized, double-blind, 6 week studies." **The Journal of International Medical Research** 37, 6 (November-December): 1789–1802.
- Peloso PM., and others. (2004). "Analgesic efficacy and safety of Tramadol/Acetaminophen combination tablets (Ultracet; Registered trademark) in treatment of chronic low back pain: A multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial." **Journal of Rheumatology** 31, 12 (December): 2454–2463.
- Pensri P., and others. (2005). "Physiotherapy management of low back pain in Thailand." **Physiother Res Int** 10, 4 (December): 201–212.

- Perrot S., and others.(2006)."Efficacy and tolerability of Paracetamol/Tramadol(325mg/37.5 mg) combination treatment compared with Tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, 10-day treatment study." **Clinical Therapeutics** 28, 10 (October): 1592–1606.
- Ralph L., and others. (2008). "Double-blind, placebo-controlled trial of Carisoprodol 250-mg tablets in the treatment of acute lower-back spasm." **Current Medical Research and Opinion** 24, 2 (February): 551–558.
- Ruoff GE., and others. (2003). "Tramadol/Acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study." **Clinical Therapeutics** 25, 4 (April): 1123–1141.
- Schiphorst P., and others. (2014). "Do analgesics improve functioning in patients with chronic low back pain? An explorative triple-blinded RCT." **European Spine Journal** 23, 4 (April): 800–806.
- Schnitzer T., and others. (2004). "A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain." **Journal of Pain and Symptom Management** 28, 1 (October): 72–95.
- WHO. (2013). **Low back pain**. Assessed March 20, 2016. Available from http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_24LBP.pdf
- Zhang M., and others. (2013). Methylcobalamin: A potential vitamin of pain killer. **Neural Plast** 2013 (December): 1-6.