

**ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา mecobalamin
ในการรักษาภาวะปวดปลายประสาทจากการติดเชื้อไวรัสสุว์ัด
: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห้กิมานของการทดลองแบบสุ่ม**

สันทนา ทองผุย¹, วนิดา ไทรชมภู², ราตรี สว่างจิตร์³

¹นักศึกษานิพนธ์โท สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

²หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

³หน่วยปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกและการสังเคราะห์หลักฐานเชิงประจักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา mecobalamin ในการรักษาภาวะปวดปลายประสาทจากการติดเชื้อสุว์ัด **วิธีการ:** ผู้วิจัยสืบค้นรายงานการวิจัยที่ตีพิมพ์จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Pubmed, EMBASE, Scopus, CINAHL, Cochrane Library, Web of Science, www.ClinicalTrials.gov และฐานข้อมูลในไทยตั้งแต่เริ่มต้นฐานข้อมูลจนถึงสิ้นเดือนกุมภาพันธ์ 2561 ผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ประเมินผลของยา mecobalamin ในผู้ป่วยโรคปวดปลายประสาทจากการติดเชื้อสุว์ัด ผลลัพธ์หลัก คือ คะแนนความปวด ส่วนผลลัพธ์รองคือ สัดส่วนของผู้ที่มีอาการปวดโดยรวมดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 (อัตราความสำเร็จ) และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การวิเคราะห์ทั้งหมดใช้โมเดลการวิเคราะห์แบบสุ่มและแสดงผลด้วยความแตกต่างของค่าเฉลี่ยแบบถ่วงน้ำหนัก (weighted mean difference หรือ WMD) และอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk หรือ RR) กับช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95%CI) การวิเคราะห์หลัก คือ การวิเคราะห์ห้กิมาน (แบบดั้งเดิม) การวิเคราะห์รองทำโดยการรวมผลลัพธ์แบบการวิเคราะห์ห้กิมานเครือข่ายตาม frequentist framework และประมาณค่า Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) ของยาต่าง ๆ โดยใช้สถิติแบบ Bayesian **ผลการวิจัย:** ผลการสืบค้นพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 462 ฉบับ แต่มีงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าการศึกษานี้ 5 ฉบับซึ่งศึกษาผลการใช้ยา mecobalamin ทั้งแบบเดี่ยวและแบบผสมนาน 2-4 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคปวดปลายประสาทจากการติดเชื้อสุว์ัดจำนวน 498 ราย งานวิจัย 3 ใน 5 ฉบับมีความเสี่ยงในการเกิดอคติสูงเมื่อประเมินด้วย Cochrane Risk of Bias (ROB) 2.0 ผลการวิเคราะห์ห้กิมาน พบว่า การใช้ยาคีต mecobalamin ลดคะแนนความปวดได้มากกว่าการใช้ยา lidocaine (WMD=3.11, 95%CI: 2.53-3.70) และมีอัตราความสำเร็จมากกว่าการใช้ยา lidocaine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR =3.70, 95%CI: 2.22-6.25) ผลการวิเคราะห์ห้กิมานเครือข่ายพบว่า อัตราความสำเร็จในกลุ่มที่ได้ยาคีต mecobalamin อย่างเดี่ยวและกลุ่มที่ได้ยา mecobalamin ร่วมการรักษาอื่นสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยา lidocaine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=3.69, 95%CI: 2.21-6.18 และ RR=4.27, 95%CI: 2.50-7.32 ตามลำดับ) ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง **สรุป:** หลักฐานในปัจจุบันบ่งชี้ว่า การใช้ยา mecobalamin แบบเดี่ยวอย่างเดี่ยวหรือการใช้ยาร่วมกับการรักษาอื่นน่าจะมีประสิทธิผล และมีความปลอดภัยในการรักษาภาวะปวดปลายประสาทจากการติดเชื้อสุว์ัด อย่างไรก็ตามควรมีการวิจัยเพิ่มเติมในตัวอย่างขนาดใหญ่และมีการออกแบบการวิจัยที่ดีเพื่อสนับสนุนข้อสรุปนี้

คำสำคัญ: มีโคบาลามีน เมทิลโคบาลามีน อาการปวดปลายประสาท ไวรัสสุว์ัด การวิเคราะห์ห้กิมาน

รับต้นฉบับ: 28 เมษ. 2561, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 2 มิ.ย. 2561, รับลงตีพิมพ์: 16 มิ.ย. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: ราตรี สว่างจิตร์ หน่วยวิจัยการศึกษาทางคลินิกและการสังเคราะห์หลักฐานเชิงประจักษ์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอ
กันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150 E-mail: ratree1085@yahoo.com, ratree.m@msu.ac.th:

Effectiveness and Safety of Mecobalamin on Herpetic Neuralgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Suntana Thongphui¹, Wanida Caichompoo², Ratreer Sawangjit³

¹Master degree Student in Clinical Pharmacy Program, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

²Pharmaceutical Chemistry and Natural Products Research Unit (PCNRU),
Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

³Clinical Trials and Evidence Base Syntheses Research Unit (CTEBs RU),
Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

Abstract

Objectives: To determine the effectiveness and safety of mecobalamin on herpetic neuralgia. **Method:** The researchers searched published reports through electronic databases including Pubmed, EMBASE, Scopus, CINAHL, Cochrane Library, Web of Science, www.ClinicalTrials.gov, and databases in Thailand from inception to Feb 2018. The researchers selected the randomized controlled trials investigating the effects of mecobalamin on patients with herpetic neuralgia. The primary outcome was pain score while the secondary outcomes were the proportion of patients with improvement of overall pain more than 30% (success rate) and adverse events. All analyses employed random effect model and reported Weighted Mean Difference (WMD) and Relative Risk (RR) with confident interval 95% (95%CI). Primary analysis was meta-analysis (classical) while secondary analysis was network meta-analysis according to frequentist framework and estimated Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) of various drugs with Bayesian statistics. **Result:** The search identified a total of 462 related studies but 5 studies were included in this study. These studies determined the effects of both monotherapy and combination therapy of mecobalamin for 2-4 weeks in 498 patients with herpetic neuralgia. Three of 5 studies had high risk of bias as assessed using the Cochrane Risk of Bias (ROB) 2.0. Meta-analysis showed that mecobalamin injection decreased pain score more than lidocaine did (WMD=3.11, 95%CI: 2.53-3.70) and success rate of mecobalamin was significantly higher than those of lidocaine (RR =3.70, 95%CI: 2.22-6.25). Results from network meta-analysis showed that success rate of mecobalamine monotherapy and mecobalamin combination were statistically significant higher than those of lidocaine group (RR = 3.69, 95%CI: 2.21-6.18 and RR= 4.27, 95%CI: 2.50-7.32, respectively). No serious adverse events were reported. **Conclusion:** Current evidence indicates that monotherapy of mecobalamin injection or combined use of mecobalamin with other therapies may be effective and safe for treatment of herpetic neuralgia. However, further studies with a large sample size and high quality design are needed to confirm this conclusion.

Keywords: mecobalamin, methylcobalamin, neuralgia, herpes zoster, meta-analysis

บทนำ

โรคซุสวัด (herpes zoster) เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส varicella zoster โรคนี้เกิดได้กับคนทุกวัย โดยเฉพาะที่อายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปหรือมีภูมิคุ้มกันอ่อนแอลง (1-3) มีรายงานพบว่า ร้อยละ 99 ของประชาชนที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไปมีประวัติการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้มาแล้ว (2) เชื้อไวรัสที่เข้าไปในร่างกายจะทำให้เกิดอาการปวด มีตุ่มหนอง และรอยผื่นตามผิวหนัง (2, 4) นอกจากนี้ยังไปทำลายเส้นประสาทและทำให้เกิดอาการที่เรียกว่าอาการปวดปลายประสาทจากการติดเชื้อซุสวัด (herpetic neuralgia: HN) ตามมา ภาวะนี้เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการได้รับเชื้อไวรัสดังกล่าว หากอาการปวดเกิดขึ้นภายใน 30 ถึง 90 วันหลังจากผื่นเริ่มขึ้น จะเรียกว่า HN ในระยะเฉียบพลัน (acute หรือ sub-acute HN) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อผื่นเริ่มหายอาการปวดจะหายภายใน 1 เดือน แต่ในบางรายความเจ็บปวดยังคงอยู่หลังจากผื่นหายและพัฒนาเข้าสู่ระยะที่เรียกว่า HN ระยะเรื้อรัง (post-herpetic neuralgia: PHN) โดยจะเกิดขึ้นตั้งแต่ 90 วันหลังการเกิดผื่นที่ผิวหนังและถือเป็นระยะที่พบมากที่สุด คือ มีอุบัติการณ์การเกิด PHN ร้อยละ 5-20 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสซุสวัดทั้งหมดและจะเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย (2, 4-8) ภาวะ HN มีความรุนแรงเทียบเท่าความเจ็บปวดจากการผ่าตัดหรือการคลอด บางรายเกิดความเจ็บปวดจนส่งผลกระทบต่อการทำงานในชีวิตประจำวันหรือไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อด้านจิตใจ ความเครียด การนอน เกิดภาวะซึมเศร้า และทำให้คุณภาพชีวิตลดลง (4, 5)

กลไกสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะ HN เกี่ยวข้องกับกระบวนการหลายอย่าง ปัจจุบันจึงมีแนวทางที่หลากหลายในการรักษาโรคนี้ ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาภาวะนี้ ได้แก่ ยากลุ่ม tricyclic antidepressants, anticonvulsants, lidocaine (2,9) แต่เนื่องจากปัจจุบัน ยังมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาดังกล่าว อีกทั้งยาที่แนะนำให้ใช้เหล่านี้มีข้อเสียคือทำให้เกิดผลข้างเคียงหลายอย่าง เช่น ง่วงนอน มึนงง สับสน เหนื่อยง่าย น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น จนผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาต่อได้ (2, 9, 10) ทำให้จำเป็นต้องแสวงหาการรักษาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและมีอาการข้างเคียงต่ำ

ยา mecobalamin เป็นยาทางเลือกชนิดหนึ่ง ที่คาดว่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ HN เนื่องจาก

ยา มีบทบาทในการรักษาสมดุลของสารที่สำคัญในเซลล์ประสาทและรักษาสมดุลของกระบวนการซ่อมแซมเส้นประสาทให้อยู่ในภาวะปกติ (11-13) แม้ว่ายา mecobalamin จะไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (United State Food and Drugs Administration: US FDA) ให้ใช้ในข้อบ่งชี้ใด ๆ (14, 15) แต่ยานี้มีการใช้อย่างแพร่หลายในเอเชีย โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในบางประเทศ เช่น อินเดีย จีน ฟิลิปปินส์ รวมทั้งประเทศไทย แนะนำให้ใช้ยานี้สำหรับรักษาอาการปลายประสาทอักเสบที่เกิดจากโรคเบาหวาน (diabetic peripheral neuropathy) และใช้รักษาอาการที่มีสาเหตุมาจากการขาดวิตามินบี12 (16, 17) ทำให้ผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์บางส่วนคาดว่า ยานี้ น่าจะใช้ได้ผลในภาวะ HN ปัจจุบันพบว่ามีผู้นำยา mecobalamin มาใช้เพื่อรักษาภาวะ HN โดยไม่มีการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศใด ประกอบกับหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ที่สนับสนุนการใช้ยา mecobalamin ในโรคนี้มีจำกัด (18) การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับผลของยา mecobalamin ในปัจจุบันเป็นการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อย ทำให้ไม่มีกำลังเพียงพอในการบอกความแตกต่างของยา mecobalamin กับกลุ่มเปรียบเทียบ (19,20) หรือมีการเปรียบเทียบผลของยา mecobalamin กับยาหลายชนิด เช่น เปรียบเทียบกับการฝังเข็ม ยาจีน หรือวิตามินบี (20-23) ทำให้ผลการศึกษามีความหลากหลาย จึงไม่สามารถสรุปประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ชัดเจนของยา mecobalamin จากงานวิจัยเหล่านั้นได้

ผู้วิจัยจึงสนใจทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณจากข้อมูลงานวิจัยที่มีในปัจจุบัน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา mecobalamin ในการรักษาภาวะ HN เพื่อสรุปหลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้ยา mecobalamin ในภาวะดังกล่าว และใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจนำยานี้มาใช้ในทางคลินิกอย่างถูกต้องและเป็นไปอย่างสมเหตุผล

วิธีการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) จากงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) โดยสืบค้นงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลและ/หรือ ความปลอดภัย

ของการใช้ยา mecobalamin ในการรักษาภาวะ HN การศึกษายึดแนวทางการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Cochrane Collaboration Framework Guidelines (24) และรายงานผลการศึกษาดำเนินการตามแนวทางของ PRISMA statement (25) โดยมีการลงทะเบียนโปรโตคอลของการศึกษาในเว็บไซด์ PROSPERO มีรหัสโปรโตคอลคือ CRD 42018092102

ในกรณีที่การวิเคราะห์ห่อหุ้มแบบดั้งเดิม (meta-analysis) ไม่สามารถตอบวัตถุประสงค์การศึกษาได้ เช่น แต่ละงานวิจัยที่สืบค้นและคัดเลือกเข้ามามีการเปรียบเทียบยา mecobalamin กับการรักษาที่หลากหลาย ซึ่งการวิเคราะห์ห่อหุ้มแบบดั้งเดิมจะเปรียบเทียบผลการรักษาได้ทีละคู่ และจะต้องทำการวิเคราะห์ย่อยหลายครั้งตามกลุ่มเปรียบเทียบ และอาจไม่สามารถใช้ข้อมูลที่มีอยู่ทั้งหมดมาวิเคราะห์ได้ อีกทั้งการวิเคราะห์แบบดั้งเดิมไม่สามารถบอกได้ว่า ระหว่างยา mecobalamin กับการรักษาอื่น ๆ การรักษาใดให้ผลดีที่สุด ดังนั้นผู้วิจัยจึงวางแผนการวิเคราะห์ห่อหุ้มเครือข่าย (network meta-analysis) เพิ่มเติม เป็นการวิเคราะห์ห่อหุ้มเพื่อสนับสนุนผลการวิเคราะห์ห่อหุ้มแบบดั้งเดิม เนื่องจากการวิเคราะห์ห่อหุ้มเครือข่ายใช้หลักการในการคำนวณผลสัมพัทธ์ (relative effect) ของทางเลือกต่าง ๆ ผ่านความสัมพันธ์เชิงเครือข่ายของงานวิจัยต่าง ๆ จึงสามารถเปรียบเทียบผลของยา mecobalamin กับกลุ่มเปรียบเทียบที่หลากหลายได้ในเวลาเดียวกัน นอกจากนี้ ผลการวิเคราะห์ห่อหุ้มเครือข่ายยังสามารถบอกได้ว่า ยาหรือการรักษาใดในเครือข่ายมีโอกาสเป็นยาที่ให้ผลดีที่สุดหรือให้ผลแย่ที่สุดได้ ซึ่งจะเป็นข้อมูลสำคัญที่ช่วยตัดสินใจเลือกใช้ในการรักษาภาวะ HN ได้ดีกว่าการวิเคราะห์ห่อหุ้มแบบดั้งเดิมเพียงอย่างเดียว

การสืบค้นและคัดเลือกรายงานวิจัย

ผู้วิจัยสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลระดับนานาชาติ ได้แก่ Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, Scopus, www.ClinicalTrials.gov และฐานข้อมูลของประเทศไทย ได้แก่ Thai index medicus, Thai medical index, Thai Library Integrated System (Thai LIS) และ Thai thesis database นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยได้สืบค้นงานวิจัยเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิงในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่เคยศึกษาก่อนหน้า และเอกสารอ้างอิงที่อยู่ในรายงานต้นฉบับในห้องสมุดมหาวิทยาลัย การสืบค้นใช้คำสำคัญ (key words) หรือ

คำค้นทางการแพทย์ (medical subject headings; MeSH) ตามชื่อยา ภาวะโรค และรูปแบบการศึกษาที่สนใจ ได้แก่ “mecobalamin (MeSH)” หรือ “methylcobalamin” และ “neuralgia (MeSH)” หรือ “neuropathic pain” หรือ “post-herpetic neuralgia” หรือ “acute herpetic neuralgia” หรือ “sub-acute herpetic neuralgia” หรือ “herpes zoster” หรือ “shingle” โดยใช้คำเชื่อม และ/หรือ (and/or) การสืบค้นรายงานการวิจัยในช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 โดยไม่มีการจำกัดด้านภาษา และช่วงเวลาในการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกรายงานวิจัย คือ เป็นงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาประสิทธิผลและ/หรือความปลอดภัยของยา mecobalamin ทุกรูปแบบเพื่อรักษาภาวะ HN ทุกระยะ ทั้งระยะเฉียบพลัน (acute or sub-acute herpetic neuralgia: AHN or SHN) และระยะเรื้อรัง (PHN) เกณฑ์ในการคัดเลือกรายงานวิจัย คือ งานวิจัยที่ใช้ vitamin B12 (cyanocobalamin) หรืออนุพันธ์ของ vitamin B12 ในรูปแบบอื่นที่ไม่ใช่ mecobalamin และงานวิจัยที่ไม่มีการรายงานผลการวิจัย หรือข้อมูลไม่เพียงพอ หรือไม่สามาถติดต่อผู้ให้ข้อมูลเพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมได้

ผู้วิจัย 2 คน (สันทนา และราตรี) คัดเลือกรายงานวิจัยที่สืบค้นได้ตามเกณฑ์การคัดเลือกรายงานวิจัยเข้าและคัดออกที่กำหนดไว้อย่างเป็นอิสระต่อกัน และนำผลการคัดเลือกมาเปรียบเทียบกัน หากมีงานวิจัยที่คัดเลือกไม่ตรงกัน ผู้วิจัยจะปรึกษารื้อกันเพื่อตัดสินใจร่วมกัน หากไม่สามารถสรุปความเห็นร่วมกันได้ จะปรึกษารื้อร่วมกับผู้วิจัยที่ 3 (วันิดา) เพื่อหาข้อสรุป

การสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผู้วิจัย 2 คน (สันทนา และราตรี) คัดลอกหรือสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าการศึกษาอย่างเป็นอิสระต่อกันโดยใช้แบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้นตามแนวทางของกลุ่ม Cochrane เพื่อให้ได้ข้อมูลในรูปแบบเดียวกัน ข้อมูลสำคัญที่พิจารณา คือ 1) ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ ชื่องานวิจัย ชื่อผู้วิจัย สถาบันและประเทศที่ทำการวิจัย ปีที่พิมพ์ 2) ข้อมูลเกี่ยวกับตัวอย่าง ได้แก่ ลักษณะและจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม สัดส่วนเพศ อายุเฉลี่ย การวินิจฉัยโรค 3) ข้อมูลด้านมาตรการในงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบงานวิจัย ชนิดยา ขนาดยา วิธีให้ยา ระยะเวลาการให้ยา 4) ผลลัพธ์งานวิจัย ได้แก่ วิธีการประเมินผลลัพธ์

ระยะเวลาในการประเมินผลทั้งผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง รวมทั้งผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษา

เมื่อได้งานวิจัยที่เข้าตามเกณฑ์การศึกษา จะมีการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่เลือกมา โดยใช้เครื่องมือประเมินคุณภาพตามแนวทางของ Cochrane Risk of Bias version 2.0 tool (ROB 2.0 tool: individually randomized, parallel group trials) (26) ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างหลัก 5 ประเด็น ได้แก่ โอกาสที่เกิดจากกระบวนการสุ่ม โอกาสเนื่องจากความเบี่ยงเบนจากสิ่งทดลองที่ให้ โอกาสจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป โอกาสในการวัดผลลัพธ์ และโอกาสในการเลือกรายงานผลการศึกษา ความเสี่ยงในการเกิดอคติในภาพรวมแบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ “ต่ำ” (ผลการประเมินในทุกประเด็นจัดเป็น “ความเสี่ยงต่ำ”) “ยังพบข้อสงสัย” (ผลการประเมินพบอย่างน้อย 1 ประเด็นที่จัดเป็น “ยังพบข้อสงสัย”) และ “สูง” (ผลการประเมินอย่างน้อย 1 ประเด็นจัดเป็น “ความเสี่ยงสูง” หรือผลการประเมินมากกว่า 1 ประเด็นจัดเป็น “ยังพบข้อสงสัย”)

ผลลัพธ์และการวิเคราะห์ทางสถิติ

ผลลัพธ์หลักในการวิเคราะห์ ได้แก่ ระดับความเจ็บปวดหลังจากให้ยา ซึ่งวัดด้วยวิธีต่าง ๆ ได้แก่ visual analogue scale (VAS) หรือ numerical rating scale (NRS) เป็นต้น ผลลัพธ์รอง ได้แก่ อัตราความสำเร็จหรือสัดส่วนของผู้ป่วยที่รายงานว่ามีอาการ HN ดีขึ้นหลังให้ยา (patients global impression of change: PGIC) และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (adverse events: AE) ผลการประเมินอาการโดยผู้ป่วยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือถ้ามีอาการปวดดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 ถือว่า มีอาการดีขึ้น (effective) และถ้าอาการปวดดีขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 30 จะถือว่า อาการไม่ดีขึ้น การรวมผลการวิเคราะห์ (pooled estimate) ในส่วนของผลลัพธ์หลักที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องจะแสดงในรูป Weighted Mean Difference (WMD) ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (confidence interval; 95%CI) ส่วนข้อมูลผลลัพธ์รองทั้งหมดเป็น ตัวแปรกลุ่ม (dichotomous data หรือ binary data) จะรวมผลการวิเคราะห์และรายงานในรูปแบบ relative risk (RR) การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้ตัวแบบสุ่ม (random-effects model หรือ DerSimonian-Laird model) (27)

การวิเคราะห์หลัก คือ การวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิมหรือที่เรียกว่า “การวิเคราะห์ห่อภิมาณ” การทดสอบความต่างแบบ (heterogeneity) ใช้สถิติ chi-square และ I^2

statistic ค่า I^2 อยู่ในรูปร้อยละ ถ้ามีค่ามากแสดงว่ามีความต่างแบบหรือไม่สอดคล้องกันมาก หากพบความต่างแบบกันปานกลางถึงมาก เช่น ค่า I^2 มากกว่าร้อยละ 50 (28) ผู้วิจัยจะหาปัจจัยที่มีผลต่อความต่างแบบและวิเคราะห์ย่อยตามปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อความต่างแบบของการศึกษา นอกจากนี้ยังทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) ด้วย Egger bias statistic (29) และ funnel plots (30) การวิเคราะห์ความไวใช้ตัวแบบตามหลัก Mantel-Haenszel (fixed-effects model) (31) และทดลองตั้งงานวิจัยที่มีความเสี่ยงในการเกิดอคติสูงจากการวิเคราะห์

การวิเคราะห์รอง คือ การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาณเปรียบเทียบทางเลือกหลากหลาย (mixed treatment comparison: MTC) ที่คำนวณผลสัมพัทธ์ (relative effect) ของทางเลือกต่าง ๆ ผ่านความสัมพันธ์เชิงเครือข่ายของงานวิจัยต่าง ๆ ซึ่งจะมีการรวมหลักฐานทางตรง (direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (indirect evidence) เข้าด้วยกันเพื่อตรวจสอบสมมติฐานความคล้ายคลึงกัน (similarity or transitivity assumption) ของลักษณะการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างมาตรการต่าง ๆ โดยพิจารณาจากลักษณะของประชากร การวัดผลลัพธ์ รวมถึงคุณภาพการศึกษา และปัจจัยที่มีผลทำให้ผลการศึกษามีความแตกต่างกัน (effect modifier) ว่ามีการกระจายที่เท่าเทียมกันหรือไม่ระหว่างการศึกษาต่าง ๆ ที่อยู่ในเครือข่าย (32) ทั้งนี้หากการศึกษาในเครือข่ายไม่มีความคล้ายคลึงกัน มักจะมีความไม่สอดคล้องกันของหลักฐานตามมา การศึกษานี้ทดสอบความสอดคล้องกันของหลักฐาน จากการประมาณค่า inconsistency factor ของ design-by-treatment interaction model และทดสอบค่า global inconsistency จากสมการ multivariate random-effects meta-regressions ของ inconsistency model ถ้าค่า $P > 0.05$ หรือไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่ามีความสอดคล้องกันของหลักฐานทางตรงและทางอ้อมในเครือข่าย (33, 34) นั่นคือ สามารถรวมผลจากหลักฐานทางตรงและผลจากหลักฐานทางอ้อมเข้าด้วยกันได้ตามข้อตกลงเบื้องต้นในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย การรวมผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายจะใช้วิธีการประมาณค่าจากสมการ multivariate random-effects meta-regression ของ consistency model ตามหลักการของ “White I.R.’s frequentist framework” และจะใช้วิธีการวิเคราะห์แบบ Bayesian ในการประมาณค่า Surface CUnder the

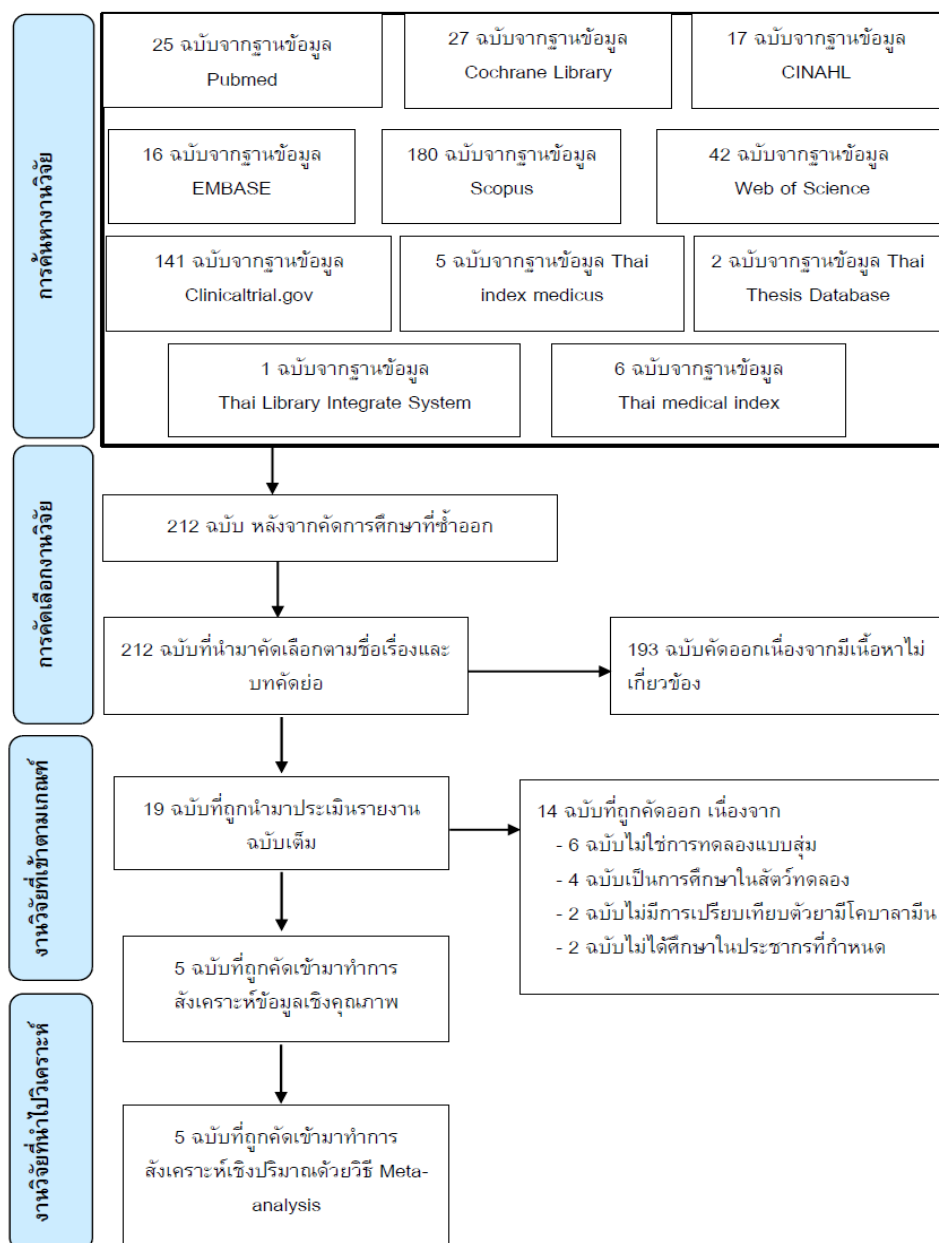
Cumulative Ranking (SUCRA) ของยา mecobalamin และการรักษาอื่น ๆ ในเครือข่ายเพื่อจัดอันดับว่า ยาใดน่าจะมีประสิทธิผลดีในลำดับที่เท่าไร ทั้งนี้หากค่า SUCRA มากแสดงว่า ยานั้นมีอันดับของการมีประสิทธิภาพดีกว่ายาที่มีค่า SUCRA น้อย (32)

ผลการวิจัย

ผลการสืบค้นข้อมูลพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 462 ฉบับ งานวิจัย 250 ฉบับถูกคัดออกเพราะมีความซ้ำซ้อนกันหรือเป็นงานวิจัยเดียวกัน เมื่อประเมินชื่อเรื่อง

และบทคัดย่อมีงานวิจัยอีก 193 ฉบับถูกคัดออก เหลืองานวิจัย 19 ฉบับที่นำฉบับเต็มมาประเมิน เมื่อประเมินตามเกณฑ์การคัดเข้า-คัดออกที่ตั้งไว้ มีงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 5 ฉบับถูกคัดเข้าสู่การศึกษาเพื่อวิเคราะห์รายละเอียดและผลทางสถิติ โดยเป็นงานวิจัยที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ 3 ฉบับและภาษาจีน 2 ฉบับดังแสดงในรูปที่ 1

การประเมินคุณภาพของงานวิจัยที่คัดเข้ามาศึกษาด้วย Cochrane risk of bias 2.0 พบว่า งานวิจัย 1 ฉบับมีความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ มี 1 ฉบับมีความเสี่ยงในการเกิดอคติระดับยังพบข้อสงสัย (some concern risk



รูปที่ 1. Prisma flow diagram ผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย

ตารางที่ 1. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมินตาม Cochrane risk of bias 2.0

ประเด็นการประเมิน	ผลการประเมินระดับความเสี่ยงในการเกิดอคติของงานวิจัย				
	Xu และคณะใน ปี 2013 (19)	Tian และคณะ ในปี 2005 (20)	Yu และคณะใน ปี 2013 (21)	Xu และคณะใน ปี 2014(22)	Xiaoping และคณะ ในปี 2016 (23)
1. อคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
2. อคติเนื่องจากความเอนเอียงเบนของการให้สิ่งทดลอง	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
3. อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
4. อคติในการวัดผลลัพธ์	ต่ำ	สูง	สูง	ต่ำ	สูง
5. อคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
สรุปผลการประเมินความเสี่ยงต่ออคติ	ยังพบข้อสงสัย	สูง	สูง	ต่ำ	สูง

of bias) และอีก 3 ฉบับมีความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง เนื่องจากไม่มีการปกปิดสิ่งทดลอง (intervention) ทำให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาและผู้ประเมินผลลัพธ์อาจรับรู้ถึงสิ่งทดลอง ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่คัดเข้ามาในการศึกษาแสดงไว้ในตารางที่ 1

รายงานวิจัยทั้ง 5 ฉบับในการศึกษา เป็นการศึกษาผลของการใช้ยา mecobalamin ในการรักษา HN โดยมีทั้งการให้ยาในรูปแบบยาเดี่ยวและการให้ยาร่วมกับยาชนิดอื่นหรือการรักษาแบบอื่น งานวิจัยทั้งหมดทำในประเทศจีนในช่วงปี 2005 ถึงปี 2016 โดยมีผู้ป่วยที่มีภาวะ HN ทั้งหมด 498 ราย มีอายุเฉลี่ยระหว่าง 57.2 ปี ถึง 74.1 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชายจำนวน 268 ราย (ร้อยละ 53.81) แต่ละงานวิจัยมีผู้ป่วยในการศึกษามากกว่า 80 รายขึ้นไป โดยแต่ละกลุ่มจะมีผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มละ 20-55 ราย ทั้ง 5 งานวิจัยวัดผลลัพธ์เป็นระดับความเจ็บปวด (pain intensity) ด้วยเครื่องมือที่คล้ายคลึงกัน คือ ใช้ VAS จำนวน 3 ฉบับ (20, 21,23) และวัดด้วยวิธี Numerical rating scale (NRS) จำนวน 2 ฉบับ (19, 22) ทั้ง 2 วิธีเป็นการวัดระดับความปวดแบบมิตติเดียว และมีการให้คะแนนความปวด คือ 0-10 คะแนนเหมือนกัน โดย 0 หมายถึง ไม่ปวดเลย และ 10 หมายถึงปวดมาก วิธีทั้งสองต่างกันเพียง VAS ประเมินโดยให้ผู้ป่วยกากบาทบนเส้นตรงความยาว 10 เซนติเมตรที่ไม่มีตัวเลขกำกับ โดยด้านซ้ายมือ (0 เซนติเมตร) แทนการไม่ปวดเลย ด้านขวามือ (10 เซนติเมตร) แทนการปวดมากจนทนไม่ได้ ทำให้มีค่าเป็นจุดทศนิยมและละเอียดกว่า

การประเมิน NRS ซึ่งจะให้ผู้ป่วยบอกระดับความปวดเป็นตัวเลขนับเต็ม 0-10 แต่ทั้งนี้ช่วงความห่างของคะแนนและการแปลผลระดับความปวดของการประเมินทั้ง 2 วิธี ใช้ช่วงคะแนนเดียวกัน (35,36) นอกจากนั้นยังมีการรายงานสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการปวดดีขึ้นทั้งหมด 4 ใน 5 ฉบับ (19-22) ดังแสดงในตารางที่ 2

งานวิจัยที่คัดเข้าส่วนใหญ่ทำการศึกษาอาการ HN ที่เรียกว่า PHN (20,21,23) โดยรวบรวมผู้ป่วยที่มีอาการปวดเป็นระยะเวลามากกว่า 30 วันขึ้นไปหลังการเกิดผื่นพุพองจากไวรัสสงูสัตว์ มีงานวิจัย 1 ฉบับที่ศึกษาอาการปวดชนิด PHN ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดมาแล้วไม่น้อยกว่า 3 เดือน (23) มีงานวิจัย 1 ฉบับที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดปลายประสาทแบบ SHN (19) โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอาการ HN ตั้งแต่ 30 วัน ถึง 120 วัน ส่วนงานวิจัยอีก 1 ฉบับศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้ระบุชนิดของอาการ HN แต่มีอาการปวดมาแล้วไม่น้อยกว่า 20 วันและไม่เกิน 180 วัน (22) ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดไม่มีภาวะโรคที่รุนแรง ไม่มีประวัติการแพ้ยา mecobalamin ไม่มีภาวะความบกพร่องทางจิตใจ และไม่เกิดอาการปวดปลายประสาทจากสาเหตุอื่น ผู้ป่วยในงานวิจัยที่คัดเข้าส่วนมากมีระดับความปวดพื้นฐานอยู่ในช่วง 6.27 ถึง 7.65 คะแนน ซึ่งหมายถึงมีระดับความปวดปานกลาง ลักษณะของประชากรที่คัดเข้ามาในการศึกษาแสดงในตารางที่ 3

ยา mecobalamin ที่ใช้ในงานวิจัยมีทั้งรูปแบบยารับประทาน (19, 21) ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ(20) ฉีดเข้าใต้

ตารางที่ 2. ลักษณะทั่วไปของงานวิจัยที่คัดเข้าในการศึกษา

ผู้แต่ง, ปี	ประเทศ	การให้สิ่งทดลอง		จำนวนผู้ป่วย (T/C)	อายุเฉลี่ย (T/C), ปี	เพศชาย (ร้อยละ)	การวัด ผลลัพธ์
		กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม				
Xu และคณะ, 2013 (19)	จีน	1) MC (ยาฉีดใต้ ผิวหนัง) 2) MC (ยากิน)	3) lidocaine	33/33/32	66.82/67.21/ 66.75	47 (47.96)	NRS, PGIC, AE
Tian และคณะ, 2005 (20)	จีน	1) MC 2) MC ร่วมกับ ยาสมุนไพรจีน	3) ยาสมุนไพร จีน	50/55/55	60.3/61.2 /57.2	86 (53.75)	PGIC, VAS
Yu และคณะ, 2013 (21)	จีน	MC + oxycodone	การฝังเข็ม ร่วมกับบรณควิน	40/40	63.6/61.9	54 (67.5)	VAS, PGIC
Xu และคณะ, 2014 (22)	จีน	1) MC 2) MC + vitamin B1	3) vitamin B1 4) lidocaine	20/20/20/20	62.7/59.05/6 0.5/61.75	38 (47.5)	NRS, PGIC, AE
Xiaoping และ คณะ, 2016 (23)	จีน	gabapentin+ ultralaser+MC	gabapentin+ ultralaser+MC +neurotrophin	40/40	73.5/74.1	43 (53.75)	VAS

หมายเหตุ: T: กลุ่มทดลอง (treatment group), C: กลุ่มควบคุม (control group), MC: ยา mecobalamin, VAS : การประเมินความเจ็บปวดด้วยวิธี visual analogue scale, NRS : การประเมินความเจ็บปวดด้วยวิธี numerical rating scale, PGIC : ร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการปวดปลายประสาทดีขึ้น (patients global impression of change), AE: การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse events)

ผิวหนัง (19,22) และฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (23) ยารับประทานมีขนาด 1,500 ไมโครกรัมต่อวัน ในรูปแบบยาฉีดมีขนาด 500-1,000 ไมโครกรัมต่อวัน ระยะเวลาศึกษาอยู่ในช่วง 2-4 สัปดาห์ ในการให้ยาที่มีการให้ยาแบบเดี่ยว (19, 20,22) และการให้ร่วมกับยาอื่น ได้แก่ vitamin B1 (22) ยาแก้ปวด oxycodone (21) และสมุนไพรจีนที่มีส่วนประกอบของสมุนไพรหลายชนิด (20) ในส่วนของกลุ่มควบคุมที่นำมาเปรียบเทียบประสิทธิผล ได้แก่ vitamin B1 และ lidocaine (19,22) และสมุนไพรจีน (20) นอกจากนั้นยังเปรียบเทียบกับ การฝังเข็มร่วมกับการใช้แสงเลเซอร์และร่วมกับการให้ vitamin B1 และ B12 ด้วย (21) มีรายงาน 1 ฉบับที่กลุ่มเปรียบเทียบได้ยา mecobalamin ร่วมกับ neurotrophin อีกด้วย (23) นอกจากนี้ยังพบการให้ยาเสริมในรูปแบบต่าง ๆ ทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ การให้ gabapentin ร่วมกับการฉายแสงเลเซอร์ (23) และการให้ยาด้านไวรัสตามมาตรฐานเพื่อรักษา herpes zoster (28, 29) ซึ่งลักษณะของการรักษาแสดงในตารางที่ 4

ประสิทธิผลด้านการลดความเจ็บปวด

งานวิจัยทั้ง 5 ฉบับ (19-23) มีการประเมินประสิทธิผลด้วยคะแนนความเจ็บปวด มีงานวิจัยที่สามารถนำมารวมผลการลดความเจ็บปวดได้ 4 ฉบับ (19, 20, 22, 23) แบ่งผลการรวมได้เป็น 2 กลุ่มย่อย คือ การเปรียบเทียบผลของยา mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดียวกัยยา lidocaine (19,22) ในผู้ป่วย 105 คน และผลของยา mecobalamin แบบเดียวกับยา mecobalamin แบบผสม (20,22,23) ในผู้ป่วย 225 คน

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า การให้ยา mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดียว ลดปวดได้ดีกว่าการให้ยา lidocaine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี WMD เท่ากับ 3.11 (95% CI: 2.53-3.70) โดยไม่พบความต่างแบบของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ ($I^2 = 0.0\%$, $P=0.355$) การให้ยา mecobalamin แบบผสม (ให้ร่วมกับวิตามินบี 1 หรือสมุนไพรจีน) สามารถลดการปวดได้ดีกว่าการให้ยา mecobalamin แบบเดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี

WMD เท่ากับ 1.01 (95% CI: 0.42-1.60) ทั้งนี้พบความต่างแบบของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ปานกลาง ($I^2=65.9\%$, $P=0.053$) ดังแสดงในรูปที่ 2 ส่วนข้อมูลงานวิจัยคู่อื่น ๆ ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ห่อภิรมานได้ (21) เนื่องจากมีงานวิจัยเพียง 1 ฉบับ หากประเมินผลของยา mecobalamin จาก

การศึกษาแบบ RCT ต้นฉบับที่ไม่ได้มีการรวมผลการศึกษาจะพบว่า ผลของ mecobalamin ในการลดปวดในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความหลากหลาย คือ มีทั้งไม่แตกต่าง ดีกว่า และด้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ (รูปที่ 2)

ตารางที่ 3. ลักษณะประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าในการศึกษา

ผู้แต่ง, ปี	ชนิดของโรค	ลักษณะประชากรที่คัดเข้ามาในการศึกษา	ลักษณะประชากรที่คัดออกจากการศึกษา	คะแนนความเจ็บปวดก่อนรักษา
Xu และคณะ, 2013(19)	SHN	มีอาการ HN ≥ 30 วัน หลังจากเริ่มมีผื่น และมีอายุ > 50 ปี และมีอาการ SHN < 120 วัน	มีอาการปวด < 30 วันหลังจากมีตุ่มหนองหรืออาการผื่น หรืออาการปวดเป็นบริเวณนอกเป้าหมาย มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ หรือมีความผิดปกติของระบบจิตประสาท	กลุ่มที่ 1 = 6.9 ± 1.5 กลุ่มที่ 2 = 6.9 ± 1.1 กลุ่มที่ 3 = 7.1 ± 1.6
Tian และคณะ, 2005 (20)	PHN	อายุ > 45 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ PHN > 1 เดือน	ภาวะความเจ็บปวดชนิดอื่นที่เกิดจาก herpes zoster และผู้ที่ติดเชื้อไวรัสทางเพศสัมพันธ์	ไม่ระบุ
Yu และคณะ, 2013 (21)	PHN	อายุ 30-85 ปี มีภาวะ PHN > 1 เดือนนับจากที่มีผื่นขึ้น	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ herpes zoster ในบริเวณตา หู หรืออวัยวะภายใน ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ที่แพ้ยา หรือมีภาวะเจ็บป่วยรุนแรง	กลุ่มทดลอง = 6.48 ± 1.08 กลุ่มควบคุม = 6.27 ± 1.14
Xu และคณะ, 2014 (22)	HN	เป็น herpes zoster 20-180 วัน อายุ > 25 ปี มีประวัติเจ็บปวดและคันตามผิวหนังจากการติดเชื้อ herpes zoster	มีอาการคันหรือตุ่มหนองที่ผิวหนัง < 20 วัน มีอาการคันหรือเจ็บปวดในบริเวณนอกเหนือเป้าหมาย มีภาวะโรครุนแรง มีอาการแพ้ยา mecobalamin มีปัญหาทางจิต มีการใช้ยาแก้ปวดแบบทาหรือยากดประสาทชนิดอื่นมาก่อนภายใน 10 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษา	กลุ่มที่ 1 = 6.65 ± 0.88 กลุ่มที่ 2 = 6.9 ± 1.02 กลุ่มที่ 3 = 7.0 ± 1.59 กลุ่มที่ 4 = 6.6 ± 1.35
Xiaoping และคณะ, 2016 (23)	PHN	อายุ > 60 ปี มีประวัติการเป็น herpes zoster และมีภาวะปวดเส้นประสาทมา > 3 เดือนหลังมีตุ่มหนอง	อายุ < 60 ปี มีภาวะความผิดปกติทางจิตใจ มีภาวะการเจ็บปวดจากโรคอื่น มีโรคที่รุนแรง เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง	กลุ่มทดลอง = 7.65 ± 0.71 กลุ่มควบคุม = 7.60 ± 0.74

หมายเหตุ: HN: ภาวะปวดปลายประสาทภายหลังการเกิดผื่นพุพองจากการติดเชื้อสุวัด (herpetic neuralgia) PHN: ภาวะ HN เป็นเวลามากกว่า 90 วัน (post HN), SHN: ภาวะ HN มากกว่า 30-90 วัน (sub-acute HN)

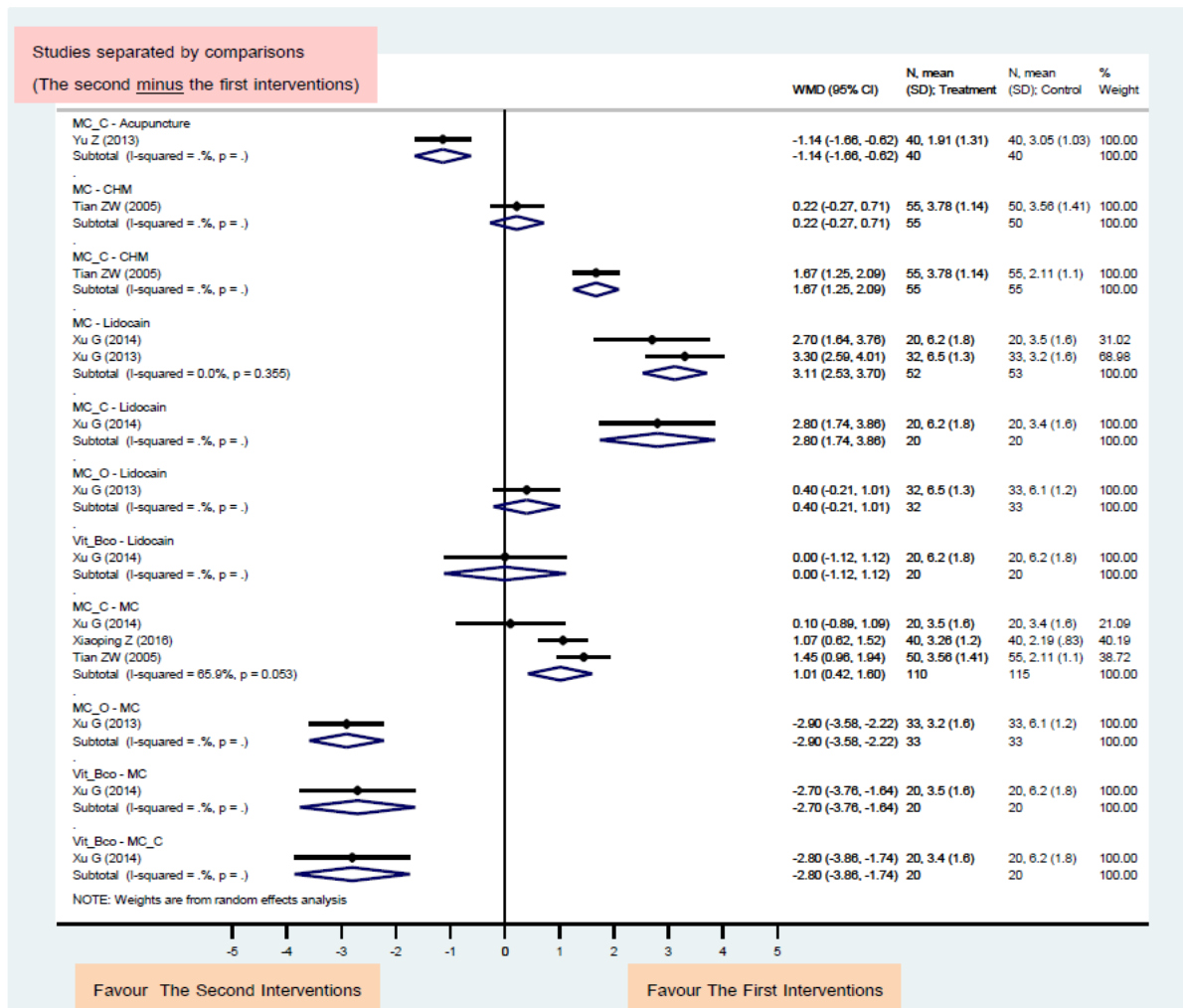
ตารางที่ 4. ลักษณะของการให้สิ่งทดลองและสิ่งควบคุมในงานวิจัยที่คัดเข้ามาในการศึกษา

ผู้แต่ง, ปี	สิ่งทดลอง (ชนิดและการบริหาร)	สิ่งควบคุม (ชนิดและการบริหาร)	ยาที่ใช้ร่วม	ระยะเวลา การให้ยา
Xu และคณะ, 2013 (19)	กลุ่มที่ 1: mecobalamin 1,000 μ g ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง กลุ่มที่ 2: mecobalamin 500 μ g รับประทานวันละ 3 ครั้ง	1% lidocain 2 ml ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง	acyclovir 800 mg วันละ 5 ครั้งหรือ valaciclovir 300 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน นับจากเกิดผื่น	4 สัปดาห์
Tian และคณะ, 2005 (20)	กลุ่มที่ 1: mecobalamin 500 μ g ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันละ 1 ครั้ง กลุ่มที่ 2: mecobalamin 500 μ g ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยาสมุนไพรจีน	ยาสมุนไพรจีนรับประทาน วันละ 2 ครั้ง ¹	ไม่ระบุ	3 สัปดาห์
Yu และคณะ, 2013 (21)	การรักษา 2 ช่วง ช่วงละ 6 วัน แต่ละช่วงประกอบด้วย mecobalamin 500 μ g รับประทาน วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ oxycodone 10 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 6 วัน (พักช่วง 2 วัน)	การรักษา 2 ช่วง ช่วงละ 6 วัน แต่ละช่วงประกอบด้วย ผังเข็มวันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 6 วัน ฉีด vitamin B1 และ B12 ทุก 2 วัน ช่วงละ 3 ครั้ง (พักช่วง 1 วัน) ฉายแสง He-Ne laser วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 6 วัน (พักช่วง 2 วัน)	ไม่ระบุ	15 วัน
Xu และคณะ, 2014 (22)	กลุ่มที่ 1: mecobalamin 1,000 μ g ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง กลุ่มที่ 2: mecobalamin 1,000 μ g ร่วมกับ vitamin B1 100 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง	กลุ่มที่ 3: vitamin B1 100 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง กลุ่มที่ 4: 1% lidocain 3 ml ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง	acyclovir 800 mg วันละ 5 ครั้งหรือ valaciclovir 300 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน นับจากเกิดผื่น	4 สัปดาห์
Xiaoping และคณะ, 2016 (23)	Mecobalamin 1,000 μ g ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง	mecobalamin 1,000 μ g ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ neurotropin 3 ml ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละ 2 ครั้ง	gabapentin ในวันแรก 300 mg และปรับขนาดจนถึง 1,800 mg จนจบการรักษา ร่วมกับการฉายแสงเลเซอร์ 2 ครั้งต่อวัน	15 วัน

1: ยาสมุนไพรจีนมีส่วนประกอบของ shugan qi, tonxingluo, jinlingzi powder, purple grass 9 กรัม, fumarate 9 กรัม, vinegar bupleurum, qingpi 5 กรัม, fried white peony root, 10 กรัม loofah, chuanxiong, fructus viticis 5 กรัม, mulberry leaves 9 กรัม ผสมในน้ำ 200 ml

งานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษาครั้งนี้ เปรียบเทียบการใช้ยา mecobalamin กับยาและการรักษาหลายชนิดทำให้การรวมผลงานวิจัยตามหลักการวิเคราะห์หือภิมานแบบ

ดั้งเดิมมีข้อจำกัดเนื่องจากสามารถวิเคราะห์ได้เป็นคู่ ๆ เท่านั้น ทำให้ข้อมูลที่มีอยู่บางส่วนไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่ายซึ่งสามารถ



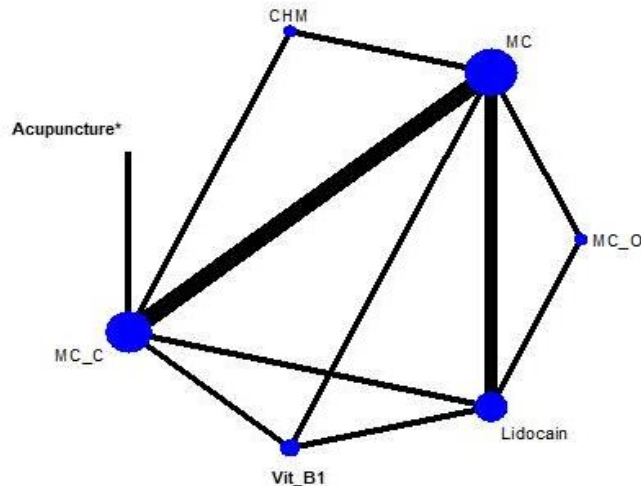
หมายเหตุ: acupuncture :การฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 และการฉายแสงเลเซอร์, MC: mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดี่ยว, MC_C: mecobalamin ชนิดฉีดหรือรับประทานร่วมกับการรักษาอื่น, CHM: ยาสมุนไพรจีน, MC_O: mecobalamin ชนิดรับประทานอย่างเดี่ยว, Vit_B1: vitamin B1

รูปที่ 2. ผลการวิเคราะห์หือภิมานของยา mecobalamin ในการลดคะแนนความเจ็บปวดเปรียบเทียบกับการรักษาแบบต่าง ๆ ที่มีฤทธิ์ในการรักษาในกลุ่มควบคุม (active control)

วิเคราะห์ผลของยาหลายชนิดเปรียบเทียบกันได้ในเวลาเดียวกัน เพื่อให้สามารถนำข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันมาใช้วิเคราะห์และสรุปผลให้ได้มากที่สุด และจะได้ข้อมูลสนับสนุนผลการวิเคราะห์หือภิมานแบบดั้งเดิม เมื่อนำข้อมูลงานวิจัยทั้ง 5 ฉบับมาสร้างกราฟการให้สิ่งแทรกแซงที่ประเมินระดับความปวดในผู้ป่วยที่มีภาวะ HN พบว่า สิ่งแทรกแซงจากงานวิจัยทั้ง 5 ฉบับมีการเชื่อมโยงกันทั้งเครือข่าย โดยมีสิ่งแทรกแซงทั้งหมด 7 ชนิด คือ 1) การฝังเข็มร่วมกับการให้วิตามินบี 1 หรือ บี 12 และการฉายแสงเลเซอร์ 2) การได้รับ mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดี่ยว 3) การได้รับ mecobalamin ชนิดฉีดหรือรับประทานร่วมกับ

การรักษาอื่น ๆ ได้แก่ oxycodone, neurotrophin, วิตามินบี 1 หรือยาสมุนไพรจีน 4) ยาสมุนไพรจีน 5) การได้รับยา mecobalamin ชนิดรับประทานอย่างเดี่ยว 6) การได้รับวิตามินบี 1 และ 7) ยาฉีด lidocaine ดังแสดงในรูปที่ 3 จำนวนผู้ป่วยในเครือข่ายรวมทั้งหมด 498 ราย

ผลการทดสอบความสอดคล้องของหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อม (global inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานบ่งชี้ความไม่สอดคล้องกัน ($\chi^2=1.28$, $P=0.73$) นั่นคือ เป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นในการประมาณผลของสิ่งแทรกแซงตามแนวทางการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่าย ซึ่งสามารถรวมผลจากหลักฐานทางตรง (ผล



หมายเหตุ: acupuncture: การฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 และการฉายแสงเลเซอร์, MC: mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดี่ยว, MC_C : mecobalamin ชนิดฉีดหรือรับประทานร่วมกับการรักษาอื่น, CHM : ยาสมุนไพรจีน, MC_O : mecobalamin ชนิดรับประทานอย่างเดี่ยว, Vit_B1 : วิตามินบี1

รูปที่ 3. แผนภาพเครือข่ายสิ่งแทรกแซงในงานวิจัย 5 ฉบับที่ประเมินผลการลดระดับความปวดในผู้ป่วยที่มีภาวะ HN

จากสิ่งแทรกแซงที่มีการศึกษาจริง ๆ) และจากหลักฐานทางอ้อม (ผลที่ได้จากการประมาณค่าของสิ่งแทรกแซงที่ไม่ได้มีการศึกษาจริง) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายพบว่า สิ่งแทรกแซงทั้ง 7 ชนิดที่กล่าวมาข้างต้นมีผลลดระดับความปวดไม่แตกต่างกันดังแสดงในรูปที่ 4 เมื่อพิจารณาผลการวิเคราะห์ SUCRA พบว่า สิ่งแทรกแซงที่มีความน่าจะเป็นในการลดความปวดได้ดี 3 อันดับแรก ได้แก่ การใช้ยาจีน การใช้ยา mecobalamin ร่วมกับการรักษาอื่น (วิตามินบี ยาจีน ยา oxycodone ยา neurotrophin) และการฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 และการฉายแสงเลเซอร์ ตามลำดับ โดยมีค่า SUCRA เท่ากับร้อยละ 64.2, 58.4 และ 55.9 ตามลำดับ

ประสิทธิผลต่ออัตราความสำเร็จในการรักษา

มีงานวิจัยจำนวน 4 ฉบับ (19-22) ที่ประเมินประสิทธิผลของยา mecobalamin จากจำนวนหรือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการ HN ดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 ของระดับความเจ็บปวดก่อนใช้ยา (อัตราความสำเร็จในการรักษา) แต่มีงานวิจัยที่สามารถนำมารวมผลการประเมินอัตราความสำเร็จของการรักษาได้ 3 ฉบับ (19, 20, 22) แบ่งผลการรวมได้เป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ การเปรียบเทียบผลของยา mecobalamin แบบเดียวกับยา lidocaine (19, 22) ในผู้ป่วย 105 คน และผลของยา mecobalamin แบบเดียวกับ

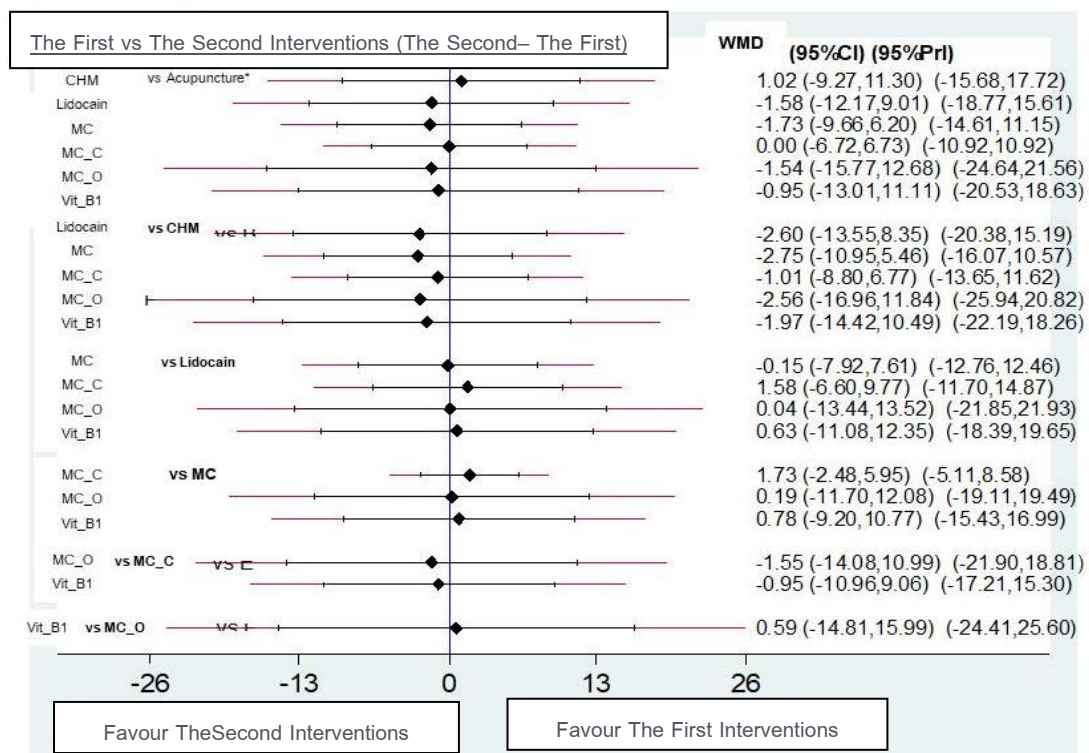
ยา mecobalamin แบบผสม (20, 22) ในผู้ป่วย 145 คน ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า การให้ยา mecobalamin ชนิดฉีดแบบเดี่ยวมีอัตราความสำเร็จในการรักษาอาการปวดดีกว่าการให้ยา lidocaine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย RR เท่ากับ 0.27 (95%CI: 0.16-0.45) ความต่างแบบของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มีเล็กน้อย ($I^2 = 6.9\%$, $P=0.300$) แต่การให้ยา mecobalamin แบบผสมหรือแบบเดี่ยวมีอัตราความสำเร็จในการรักษาไม่แตกต่างกันโดย RR ของอัตราความสำเร็จในการรักษาของยา mecobalamin แบบผสมเทียบกับยา mecobalamin แบบเดี่ยวเท่ากับ 0.87 (95%CI: 0.72-1.06) ทั้งนี้พบความต่างแบบของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ปานกลาง ($I^2 = 54.7\%$, $P=0.137$) ส่วนผลของสิ่งแทรกแซงคู่อื่น ๆ ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณได้เนื่องจากมีงานวิจัยเพียง 1 ฉบับ หากประเมินผลของยา mecobalamin จากการศึกษา RCT ต้นฉบับที่ไม่ได้มีการรวมผลการศึกษาพบว่า RR ของอัตราความสำเร็จในการรักษาของยา mecobalamin เมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบมีความหลากหลาย คือ มีทั้งไม่แตกต่างจากกลุ่มเปรียบเทียบ ดีกว่า และด้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ ดังแสดงในรูปที่ 5

เมื่อนำข้อมูลอัตราความสำเร็จในการรักษาของงานวิจัยทั้ง 4 ฉบับ (19-22) มาวาดกราฟเครือข่ายสิ่งแทรกแซง พบว่า สิ่งแทรกแซงทั้งหมด 7 ชนิด คือ 1) การ

ฝังเข็มร่วมกับการให้วิตามินบี 1 หรือบี 12 และการฉายแสงเลเซอร์ 2) การได้รับ mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดียว 3) การได้รับ mecobalamin ชนิดฉีดหรือรับประทานร่วมกับการรักษาอื่น ๆ ได้แก่ oxycodone, neurotrophin, วิตามินบี 1 หรือยาสมุนไพรจีน 4) ยาสมุนไพรจีน 5) การได้รับยา mecobalamin ชนิดรับประทานอย่างเดียว 6) การได้รับวิตามินบี 1 และ 7) ยาฉีด lidocaine การเชื่อมโยงเป็นเครือข่ายแสดงในรูปที่ 6 โดยมีจำนวนผู้ป่วยในเครือข่ายรวม 418 ราย

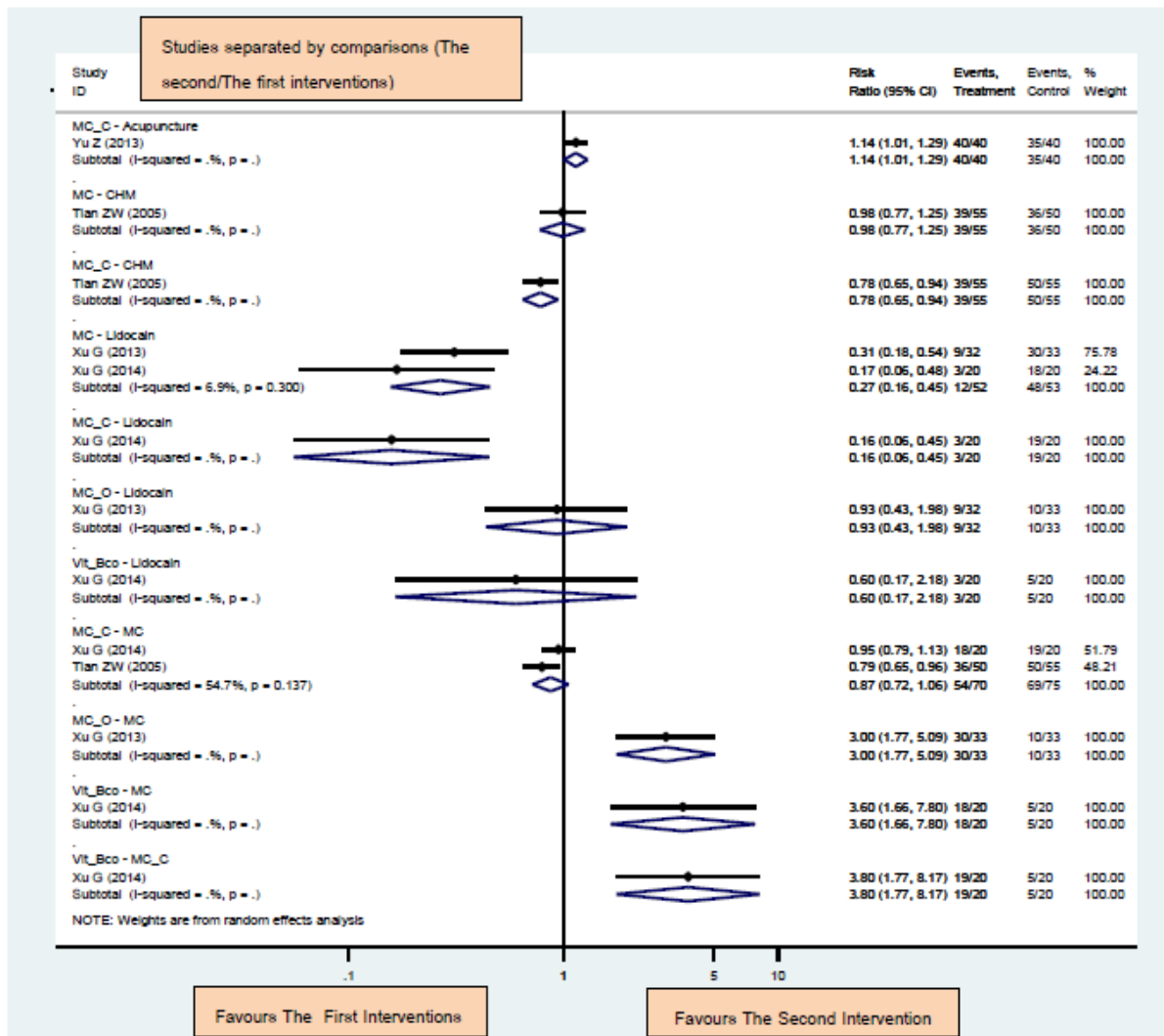
ผลการทดสอบความสอดคล้องของหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อม พบว่า ไม่พบหลักฐานบ่งชี้ความไม่สอดคล้องกัน ($\chi^2=2.66$, $P=0.26$) นั่นคือ เป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นในการประมาณผลของสิ่งแทรกแซงตามแนวทางการวิเคราะห์หือมิแกนเครือข่าย ผลการวิเคราะห์พบว่า ยา mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดียว และยา

mecobalamin ที่ให้ร่วมกับการรักษาอื่นมีอัตราความสำเร็จของการรักษาดีกว่ายาฉีด lidocaine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย RR เท่ากับ 3.69 (95%CI: 2.21-6.18) และมีค่าช่วงการทำนายผลลัพธ์ในอนาคตแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% prediction interval: 1.13-12.06) ซึ่งบ่งชี้ว่า หากมีข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคต ร้อยละ 95 ของผลการศึกษากการให้ยาฉีด mecobalamin เมื่อเทียบกับ lidocaine จะตกอยู่ในช่วงนี้ ส่วน RR ของอัตราความสำเร็จในการรักษาของยา mecobalamin ที่ให้ร่วมกับการรักษาอื่นเทียบกับยา lidocaine เท่ากับ 4.27 (95% CI: 2.50-7.32) และมีค่าช่วงการทำนายผลลัพธ์ในอนาคตแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% prediction interval: 1.25-14.64) ซึ่งบ่งชี้ว่า หากมีข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคต ร้อยละ 95 ของผลการศึกษากการให้ยา mecobalamin ร่วมกับการรักษาอื่นเมื่อเทียบกับ lidocaine จะตกอยู่ในช่วงนี้ ซึ่งเป็นข้อมูลสนับสนุนความ



หมายเหตุ: acupuncture: การฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 และการฉายแสงเลเซอร์, MC: mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดียว, MC_C: mecobalamin ชนิดฉีดหรือรับประทานร่วมกับการรักษาอื่น, CHM: ยาสมุนไพรจีน, MC_O: mecobalamin ชนิดรับประทานอย่างเดียว, Vit_B1 : vitamin B1, vs: versus, WMD: weighted mean difference, 95%CI: 95% confidence interval, 95%PrI: 95% prediction interval (ค่าช่วงการทำนายผลลัพธ์ในอนาคตของสิ่งแทรกแซงที่ประมาณการณตามหลักการวิเคราะห์การถดถอย) โดยค่านี้จะบ่งบอกว่า หากมีข้อมูลเพิ่มขึ้นในอนาคตผลลัพธ์ของสิ่งแทรกแซงแต่ละตัวน่าจะตกอยู่ในช่วงนี้

รูปที่ 4. ผลการวิเคราะห์หือมิแกนเครือข่าย ของยา mecobalamin และการรักษาอื่น ๆ ต่อการลดค่าคะแนนความปวดในผู้ป่วยที่มีอาการ HN



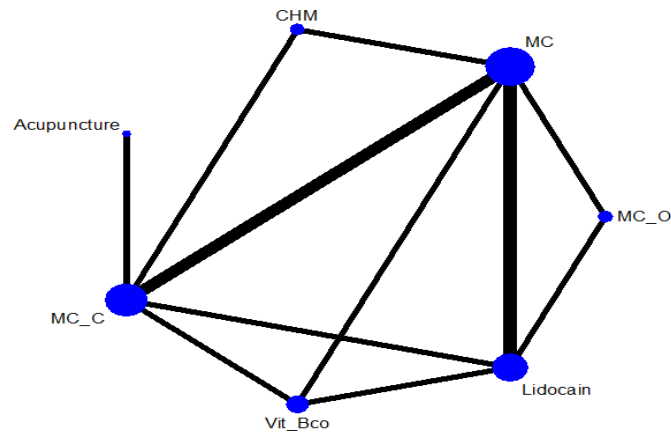
หมายเหตุ: acupuncture :การฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 และการฉายแสงเลเซอร์, MC : mecobalamin ชนิดฉีด
อย่างเดี่ยว, MC_C : mecobalamin ชนิดฉีดหรือรับประทานร่วมกับการรักษาอื่น, CHM : ยาสมุนไพรจีน, MC_O :
mecobalamin ชนิดรับประทานอย่างเดี่ยว, Vit_B1 : vitamin B1

รูปที่ 5. ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของยา mecobalamin ด้านอัตราความสำเร็จในการรักษาเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาแบบต่าง ๆ ที่
มีฤทธิ์ในการรักษาในกลุ่มควบคุม (active control)

มันคงของผลการศึกษการให้ยาฉีด mecobalamin แบบ
เดี่ยวกับการให้ร่วมกันกับการรักษาอื่นว่า ดีกว่าการให้
lidocaine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแม้จะมีข้อมูลใหม่เพิ่ม
เข้ามาในอนาคตดังแสดงในรูปที่ 7

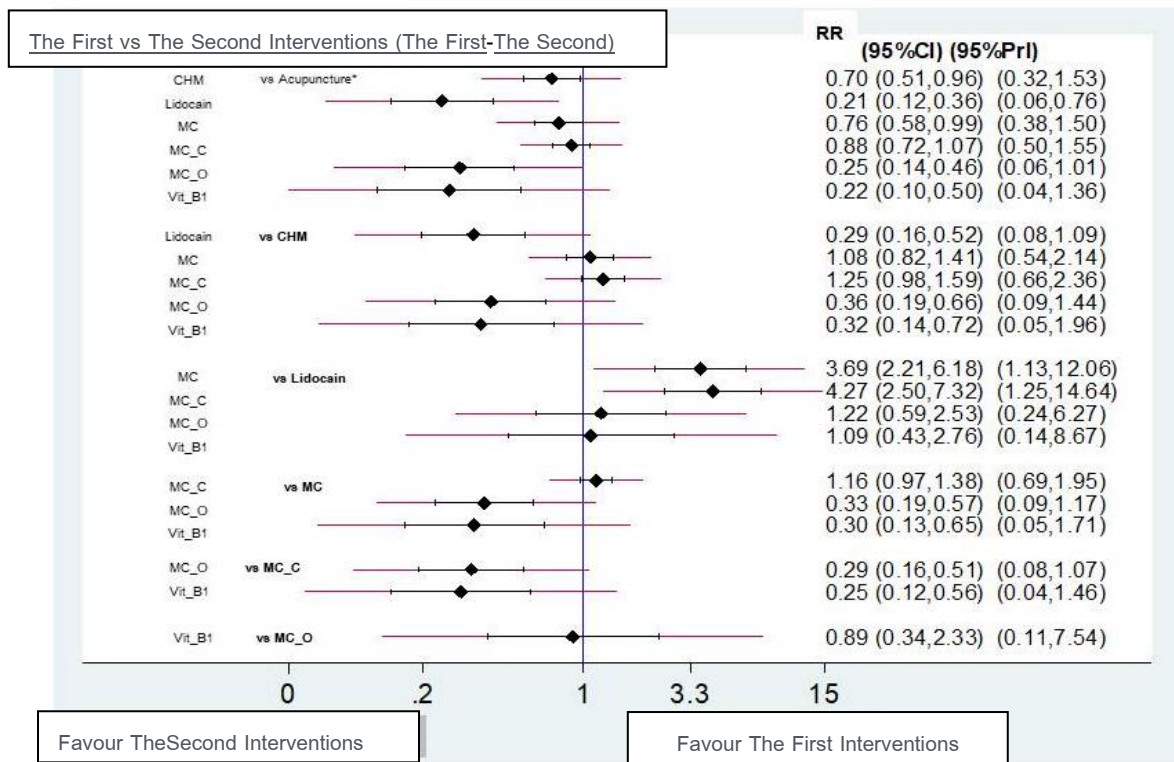
นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ยา mecobalamin แบบ
ฉีดอย่างเดี่ยวและการให้ยานี้ร่วมกับการรักษาอื่นมีอัตรา
ความสำเร็จในการรักษาความปวดดีกว่าการให้ยา
mecobalamin แบบรับประทานหรือให้วิตามินบี1 อย่าง
เดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าช่วงการทำนายผลลัพธ์ใน
อนาคต (95% prediction interval) ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นผล
ข้างต้นอาจเปลี่ยนเป็นไม่มีความแตกต่างกันได้ในอนาคต

หากมีข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม ขณะที่อัตราความสำเร็จใน
การรักษาของการให้ยา mecobalamin ทั้งแบบฉีดอย่าง
เดี่ยวและให้ร่วมกับยาอื่นนี้ไม่แตกต่างจากการให้ยา
สมุนไพรจีน ส่วนการให้ยา mecobalamin แบบรับประทาน
พบว่า มีอัตราความสำเร็จในการรักษาไม่แตกต่างจากการ
ให้วิตามินบี 1 เมื่อพิจารณาผลการวิเคราะห์ SUCRA พบว่า
สิ่งแทรกแซงที่มีความน่าจะเป็นการรักษาที่มีอัตรา
ความสำเร็จในการรักษาความปวดได้ดี 3 อันดับแรก ได้แก่
การฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 และการฉายแสง
เลเซอร์ การให้ยา mecobalamin ร่วมกับการรักษาอื่น
(วิตามินบี ยาจีน ยา oxycodone ยา nerotropin) และการ



หมายเหตุ: acupuncture: การฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 และการฉายแสงเลเซอร์, MC: mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดียว, MC_C: mecobalamin ชนิดฉีดหรือรับประทานร่วมกับการรักษาอื่น, CHM: ยาสมุนไพรจีน, MC_O: mecobalamin ชนิดรับประทานอย่างเดียว, Vit_B1: วิตามินบี1

รูปที่ 6. แผนภาพเครือข่ายสิ่งแทรกแซงในงานวิจัย 4 ฉบับที่ประเมินอัตราความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ HN



หมายเหตุ: acupuncture: การฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 และการฉายแสงเลเซอร์, MC: mecobalamin ชนิดฉีดอย่างเดียว, MC_C: mecobalamin ชนิดฉีดหรือรับประทานร่วมกับการรักษาอื่น, CHM: ยาสมุนไพรจีน, MC_O: mecobalamin ชนิดรับประทานอย่างเดียว, Vit_B1: วิตามินบี1, vs: versus, RR: Risk Ratio, 95% CI: 95% confidence interval, 95%PrI: 95% prediction interval (ค่าช่วงการทำนายผลลัพธ์ในอนาคตของสิ่งแทรกแซงที่ประมาณการณตามหลักการวิเคราะห์การถดถอย โดยค่านี้จะบ่งบอกว่าหากมีข้อมูลเพิ่มขึ้นในอนาคตผลลัพธ์ของสิ่งแทรกแซงแต่ละตัวน่าจะตกอยู่ในช่วงนี้)

รูปที่ 7. ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายของยา mecobalamin และการรักษาอื่น ๆ ต่อการเพิ่มอัตราความสำเร็จในการรักษาความปวดในผู้ป่วยที่มีอาการ HN

ให้ยาฉีด mecobalamin แบบเดี่ยว ตามลำดับ โดยมีค่า SUCRA เท่ากับร้อยละ 97.6, 83.7 และ 62.9 ตามลำดับ (รูปที่ 7)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ในการประเมิน AE จาก mecobalamin ในการรักษาภาวะ HN ซึ่งรวบรวมได้จากทั้งหมด 2 งานวิจัย (19,22) มีผู้ป่วยในการวิเคราะห์จำนวน 178 ราย โดยเป็นการศึกษาการให้ยา mecobalamin ในรูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 1,000 ไมโครกรัมต่อวัน และแบบรับประทาน 1,500 ไมโครกรัมต่อวัน ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ามีรายงานผู้ป่วยที่หายไประหว่างการศึกษากลุ่มละ 2-4 ราย ซึ่งสาเหตุของการหยุดการรักษาไม่สาเหตุจากภาวะโรคเดิมที่แย่งหรือขาดความร่วมมือในการใช้ยาโดยไม่เกี่ยวข้องเนื่องจากผลของการใช้ mecobalamin นอกจากนี้ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ในกลุ่มที่ได้รับ mecobalamin เป็นอาการเล็กน้อยและไม่มีความรุนแรง ได้แก่ มี 1 รายที่มีอาการแดงบริเวณใบหน้า มี 12 รายในกลุ่มที่ได้ mecobalamin และ 10 รายในกลุ่มที่ได้ยา lidocaine ที่มีอาการบวมแดงหรือมีเลือดออกบริเวณที่ฉีดซึ่งสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องรักษาเพิ่มเติม ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบรายงานการเสียชีวิตในระหว่างการศึกษา

การอภิปรายผล

จากการทบทวนวรรณกรรมในช่วงที่ผ่านมา พบว่างานวิจัยครั้งนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณของ RCT ที่ศึกษาประสิทธิผลของยา mecobalamin ในการรักษาอาการ HN โดยรวบรวมผู้ป่วยที่มีอาการ HN ทุกระยะทั้งระยะเฉียบพลันและระยะเรื้อรังเข้ามาในการศึกษา ผลลัพธ์ที่สำคัญของงานวิจัยครั้งนี้ คือ ผลในด้านการลดระดับความเจ็บปวดปลายประสาท การเพิ่มสัดส่วนของผู้ที่มีอาการปวดดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 (หรืออัตราความสำเร็จในการรักษา) และผลการเกิด AE

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายให้ผลไปในทิศทางเดียวกัน คือ การให้ยาฉีด mecobalamin อย่างเดียว หรือการให้ยา mecobalamin (ทั้งแบบฉีดและรับประทาน) ร่วมกับการรักษาอื่น เช่น วิตามินบี ยาจีน มีประสิทธิผลดีกว่าการให้ยาฉีด lidocaine ซึ่งเป็นยามาตรฐานตัวหนึ่งที่แนะนำให้ใช้รักษาผู้ป่วยที่มี

อาการ HN อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาจากรูปแบบการใช้ยา mecobalamin พบว่า การให้ยา mecobalamin (ทั้งแบบฉีดหรือแบบรับประทาน) ร่วมกับการรักษาอื่น มีประสิทธิผลดีกว่าการให้ยาฉีด mecobalamin อย่างเดียว และดีกว่าการให้ mecobalamin แบบรับประทานอย่างเดียว ในขณะที่การให้ยา mecobalamin แบบรับประทานอย่างเดียวยังไม่แตกต่างจากการให้ยาฉีดวิตามินบี 1 อย่างเดียว ผลการวิเคราะห์ SUCRA บ่งชี้ว่า การรักษาที่มีความน่าจะเป็นในการลดคะแนนความปวดได้ดี 3 อันดับแรก ได้แก่ การใช้ยาจีน การใช้ยา mecobalamin ร่วมกับการรักษาอื่น (วิตามินบี ยาจีน ยา oxycodone ยา nerotropan) และการฝังเข็มการฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 ร่วมกับการฉายแสงเลเซอร์ตามลำดับ ขณะที่การรักษาที่มีความน่าจะเป็นในการมีอัตราความสำเร็จในการรักษาความปวดสูง 3 อันดับแรก ได้แก่ การฝังเข็มร่วมกับการให้ vitamin B1/B12 และการฉายแสงเลเซอร์ การใช้ยา mecobalamin ร่วมกับการรักษาอื่น (วิตามินบี ยาจีน ยา oxycodone ยา nerotropan) และการให้ยาฉีด mecobalamin แบบเดี่ยว ตามลำดับ

สำหรับผลการศึกษาด้าน AE จากยา พบว่า ทั้งกลุ่มที่ได้รับยา mecobalamin และกลุ่มเปรียบเทียบมีรายงานการเกิด AE จากยาเป็นจำนวนเพียงเล็กน้อยและไม่แตกต่างกันในสองกลุ่ม รวมทั้งไม่พบการเกิด AE ชนิดร้ายแรงที่สัมพันธ์กับการให้ยา ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา (37-40) ที่ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา mecobalamin ในการรักษาอาการปลายประสาทอักเสบที่เกิดจากโรคเบาหวาน ซึ่งงานวิจัยเหล่านั้นก็ไม่พบผู้ป่วยที่เกิด AE ที่รุนแรงจากการใช้ยา mecobalamin เช่นเดียวกัน

ในงานวิจัยครั้งนี้มีเพียง 2 รายงานที่ระบุว่ามีการให้ยาต้านไวรัสในระยะเฉียบพลันทันทีที่ผู้ป่วยเริ่มมีผื่นขึ้น โดยให้ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน (19, 22) ส่วนงานวิจัยฉบับอื่นไม่ได้ระบุว่ามีการให้ยาต้านไวรัสร่วมด้วยหรือไม่ มีรายงานยืนยันประสิทธิผลของยาต้านไวรัสในการลดการกระจายของผื่นและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง รวมทั้งลดอาการปวดปลายประสาทที่เกิดขึ้น (41, 42) จึงเชื่อว่าหากผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสภายในระยะเวลาที่กำหนด น่าจะส่งผลให้อาการปวดปลายประสาทดีขึ้นด้วย ส่วนประสิทธิผลจากยา mecobalamin ในด้านการลดความเจ็บปวดนั้นเกี่ยวข้องกับการที่ยาเพิ่มการทำงานและเพิ่ม

ประสิทธิผลของสารสื่อประสาท noradrenaline และ 5-hydroxytryptamine ในระบบที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งความรู้สึกปวดของเส้นประสาท (descending inhibitory norciceptive system) นอกจากนั้นยังมีกลไกในการซ่อมแซมเซลล์ประสาทที่เกิดการบาดเจ็บและสร้างสารต่างๆ เพื่อรักษาสมดุลของเซลล์ประสาทโดย mecobalamin เป็นปัจจัยร่วม (cofactor) ที่สำคัญของปฏิกิริยา remethylation และไปมีผลทำให้สัดส่วนของสาร S-adenosylmethionine (SAM) ต่อสาร S-adenosylhomocysteine ในระบบประสาทอยู่ในระดับปกติ ทำให้การสร้าง methionine ใน myelin sheath ของเส้นประสาทอยู่ในระดับสมดุล เมื่อเปรียบเทียบกับวิตามินบี12 ในรูปแบบอื่น mecobalamin จะมีประสิทธิผลสูงสุดในการถูกดูดซึมเข้าสู่ subcellular organelles ของระบบประสาท ดังนั้น mecobalamin จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทมากที่สุด (11,12, 43, 44)

ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับผลการทบทวนวรรณกรรมแบบดั้งเดิมของ Zhang และคณะในปี 2013 (18) ที่ได้รวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับ mecobalamin ในการลดอาการปวดจากสาเหตุต่าง ๆ ได้แก่ การปวดปลายประสาทจากโรคเบาหวาน การปวดหลัง รวมทั้งอาการ HN ซึ่งพบว่า การรักษาด้วย mecobalamin สามารถลดระดับความเจ็บปวดไม่ว่าจะเป็นอาการปวดแบบเรื้อรัง ปวดเป็นพัก ๆ หรือปวดเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ HN หลังการเกิดผื่นพุพองจากการติดเชื้อสวัดเป็นเวลา มากกว่า 30-90 วัน (SHN) แต่การศึกษานี้ให้รายละเอียดประสิทธิผลที่ชัดเจนกว่ารายงานของ Zhang และคณะ เนื่องจากมีการสืบค้นงานวิจัยในอดีตจนถึงปัจจุบัน ด้วยวิธีการที่เป็นระบบและวิเคราะห์หอคิมาณเพื่อรวมผลการศึกษาทำให้ได้ข้อมูลที่มีกำลังในการบ่งชี้ประสิทธิผลของยา mecobalamin ที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

เมื่อพิจารณาการรักษาที่นำมาเปรียบเทียบกับยา mecobalamin ในครั้งนี้ พบว่า ส่วนใหญ่เป็นการรักษาทางเลือกสำหรับโรคนี้ มีเพียง lidocaine เท่านั้นที่เป็นยามาตรฐานที่มีการแนะนำให้ใช้ในโรคนี้ โดย lidocaine เป็นยาเฉพาะที่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณประสาททำให้เนื้อเยื่อบริเวณรอบ ๆ ไร้ความรู้สึก (45) การศึกษาของ Wolff และคณะในปี 2010 (46) พบว่า การใช้ lidocaine แบบแปะผิวหนังสามารถลดความเจ็บปวดจากภาวะ PHN

ได้ดีกว่ายาหลอก ส่วนการให้วิตามินบี 1 (thiamine) นั้น ถึงแม้จะยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันประสิทธิผลในด้านการระงับความปวด (47) แต่ก็นิยมใช้เป็นยาเสริมในการรักษาความผิดปกติของระบบประสาทหลายชนิด ซึ่งการที่ยา mecobalamin ให้ผลในการรักษาภาวะ HN น่าจะเกิดจากการที่ยาออกฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์ประสาทที่เสียหายได้มากกว่า ทำให้ยาสามารถลดอาการ HN ได้มากกว่า lidocaine และวิตามินบี 1

ส่วนการเปรียบเทียบกับยาสมุนไพรจีน ล่าสุดมีงานวิจัยของ Liang และคณะในปี 2017 (48) ที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคิมาณเกี่ยวกับผลของยาสมุนไพรจีนต่อการรักษาภาวะ PHN สมุนไพรจีนในการศึกษาเป็นตัวยาคู่เดียว ๆ ที่มีชื่อทางวิทยาศาสตร์แตกต่างกันหลายชนิด และมีการให้ทั้งแบบยาเดี่ยวและแบบให้ร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาหลักในการรักษา PHN ได้แก่ amitriptyline, doxepine, fursultiamine, gabapentin, carbamazepine, adenosylcobalamine, vitamin B 1, vitamin B 12, paracetamol and codeine, tramadol, indomethacin, dipyridamole และ mecobalamin ผลการวิจัยพบว่า การให้ยาสมุนไพรจีนร่วมกับยาแผนปัจจุบันมีประสิทธิผลในการลดอาการปวดได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาแผนปัจจุบันอย่างเดียว แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้ระบุชื่อและชนิดของยาสมุนไพรจีนที่ชัดเจน แต่ระบุเพียงส่วนประกอบบางอย่าง ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Liang ได้

ผลการศึกษาที่บ่งชี้ว่าสามารถใช้ยา mecobalamin เป็นยาทางเลือกเพื่อบรรเทาอาการ HN ที่มีระดับความปวดปานกลาง (คะแนนความปวดในช่วงประมาณ 6.27-7.65) ทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะ HN หลังการเกิดผื่นพุพองเป็นเวลามากกว่า 90 วัน (PHN) และผู้ป่วยที่มีภาวะ HN เป็นเวลามากกว่า 30-90 วัน (SHN) รูปแบบที่แนะนำสำหรับการใช้ยาชนิดเดียวในการรักษา คือ ยา mecobalamin ในรูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำขนาด 1,000 ไมโครกรัม หรือแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาด 500 ไมโครกรัม และแนะนำให้ใช้ยาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์ขึ้นไป แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยา mecobalamin ในรูปแบบรับประทานเดี่ยว ๆ เนื่องจากมีประสิทธิผลต่อยกกว่ายา mecobalamin ในรูปแบบฉีดและไม่ต่างจากการให้วิตามินบี 1 ชนิดฉีดขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน แต่การใช้ยา mecobalamin ทั้งแบบรับประทานและแบบฉีดร่วมกับการ

รักษานิดอื่น เช่น ให้ออกซิเจน ยาแก้ปวด oxycodone ยาฉีดวิตามินบี หรือยาอื่นช่วยให้อาการปวดของผู้ป่วยดีขึ้นและมีอัตราความสำเร็จของการรักษามากกว่าการใช้ยาฉีด mecobalamin แบบเดี่ยว ๆ และดีกว่าการใช้ยาที่ให้ออกซิเจนข้างต้นเพียงอย่างเดียว ดังนั้นหากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาหรือการรักษาอื่น ๆ อย่างเดียวแล้วไม่ได้ผล อาจพิจารณาให้ยา mecobalamin ร่วมด้วยเพื่อเสริมการรักษาได้ อย่างไรก็ตาม ในการนำผลการศึกษาไปใช้ในทางคลินิก ควรพิจารณาถึงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยเฉพาะในด้านความเจ็บปวด โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีอาการปวดปลายประสาทมักมีระดับคะแนนความเจ็บปวดมากกว่าการปวดที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากปลายประสาท ดังนั้นหากผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของการปวดก่อนการใช้ยาที่ไม่อยู่ในช่วงที่ศึกษา อาจให้ผลการรักษาที่แตกต่างออกไป และควรคำนึงถึงความสะดวกในการใช้ รูปแบบของยา mecobalamin ที่สามารถเข้าถึงได้ ประกอบกับค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยยาทางเลือกนี้เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานตามแนวทางเวชปฏิบัติจริงในแต่ละพื้นที่ร่วมด้วย เพื่อให้การใช้ยา mecobalamin เป็นไปอย่างเหมาะสมมากที่สุด

คุณภาพของงานวิจัยที่รวบรวมเข้าการศึกษาค้นนี้ส่วนใหญ่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอคติสูง โดยประเด็นที่ยังพบข้อสงสัยหรือมีความเสี่ยงสูงในการเกิดอคติของแต่ละงานวิจัย ได้แก่ อคติจากการให้สิ่งทดลองซึ่งงานวิจัยส่วนใหญ่ไม่ได้ระบุชัดเจนเกี่ยวกับการให้สิ่งทดลองที่มีรูปแบบแตกต่างกันว่า มีการปกปิดผู้เข้าร่วมการศึกษาและผู้ดูแลไม่ให้รับรู้สิ่งทดลองที่ได้รับหรือไม่ ผู้ประเมินผลลัพธ์อาจก่อให้เกิดอคติในการประเมินผลโดยเฉพาะผลลัพธ์ที่เป็นระดับความเจ็บปวดที่ผู้ป่วยเป็นผู้ประเมินความเจ็บปวด ความรู้ของผู้ประเมินและความรู้ของผู้ป่วยอาจส่งผลให้เกิดอคติในการประเมินผลลัพธ์ได้

ข้อดีของการศึกษานี้ คือ เป็นงานวิจัยฉบับแรกที่วิเคราะห์หาค่าประสิทธิผลของยา mecobalamin ทุกรูปแบบในการรักษาอาการ HN โดยรวบรวมรายงานการวิจัยอย่างเป็นระบบโดยไม่จำกัดภาษาและไม่จำกัดช่วงเวลาที่ยาว ทำให้ได้งานวิจัยที่มีความครอบคลุม เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้มีความชัดเจนว่าเป็นผู้ป่วยที่มีอาการ HN เท่านั้น ทำให้สามารถนำผลการศึกษาไปใช้ประโยชน์ได้กับผู้ป่วยที่มีความจำเพาะเจาะจงตามเกณฑ์มากขึ้น นอกจากนี้ ยังมีการประยุกต์ใช้

การวิเคราะห์หาค่าประสิทธิผลของยา mecobalamin ในการรักษาที่หลากหลายในเวลาเดียวกัน รวมทั้งมีการเปรียบเทียบว่า ยาใดมีโอกาที่จะให้ประสิทธิผลดีที่สุดที่สุดในสามลำดับแรก ทำให้ง่ายต่อการการทางการแพทย์ในการนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่ต้องคำนึงถึงในการนำผลการศึกษาไปใช้ ประการแรกคือ ในการสืบค้นข้อมูลเน้นเฉพาะสิ่งแทรกแซงที่เป็น “mecobalamin (MeSH)” หรือ “methylcobalamin” ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลักในการศึกษานี้เท่านั้น ทำให้ได้เฉพาะงานวิจัยที่มี “mecobalamin (MeSH)” หรือ “methylcobalamin” เป็นหลักส่งผลให้ในการวิเคราะห์หาค่าประสิทธิผลของยาที่มีส่วนของการรักษาอื่น ๆ เช่น การฝังเข็ม การใช้ยาอื่น ผลที่ได้มาจากข้อมูลบางส่วนของรักษาดังกล่าวที่มีการเปรียบเทียบกับ mecobalamin เท่านั้น ไม่ได้เป็นข้อมูลทั้งหมดของการรักษาอื่น ๆ อย่างแท้จริง ทำให้มีงานวิจัยของการรักษาอื่น ๆ เข้ามาในการวิเคราะห์หาค่าประสิทธิผลน้อยกว่าความเป็นจริง จึงอาจไม่เห็นขนาดอิทธิพลหรือผลของการรักษาอื่น ๆ ในโรคนี้จากการวิเคราะห์หาค่าประสิทธิผลของยาอย่างเต็มที่ ดังนั้นควรนำผลจากการวิเคราะห์หาค่าประสิทธิผลของยาในการศึกษานี้ไปใช้ด้วยความระมัดระวังและใช้เป็นข้อมูลประกอบผลการวิเคราะห์หาค่าประสิทธิผลแบบดั้งเดิมที่เปรียบเทียบการใช้ยา mecobalamin กับการรักษาอื่น ๆ เป็นคู่ ๆ อย่างไรก็ตามจากผลการวิเคราะห์หาค่าประสิทธิผลเบื้องต้นในการศึกษานี้ได้ แสดงให้เห็นว่า การรักษาทางเลือกสำหรับผู้ที่มีอาการ HN มีหลากหลาย และปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่สรุปหรือรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ของการรักษาทางเลือกทั้งหมดในการรักษาโรคนี้ ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการศึกษาเพื่อรวบรวมและวิเคราะห์หาค่าประสิทธิผลของยาการรักษาทางเลือกทั้งหมดที่ใช้รักษาโรคนี้เพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

ข้อจำกัดประการต่อมา คือ จำนวนการศึกษานานที่น้อยและตัวอย่างที่น้อยในแต่ละงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษานี้ อีกทั้งงานวิจัยส่วนมากมีความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง ทำให้เกิดความสงสัยในคุณภาพของข้อมูล นอกจากนี้ ข้อมูลอาจไม่เพียงพอในการวิเคราะห์หาค่าประสิทธิผล ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ที่ออกแบบการวิจัยอย่างเหมาะสม เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา mecobalamin ในการรักษาภาวะ HN เพิ่มเติม นอกจากนี้งานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษามีการ

เปรียบเทียบผลของ mecobalamin กับการรักษาอื่นที่
หลากหลาย ทำให้มีข้อจำกัดในการรวมผลการศึกษาด้วย
การวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิมที่ต้องรวมผลเป็นคู่ ๆ
เนื่องจากเมื่อแยกตามกลุ่มเปรียบเทียบแล้วมีข้อมูลไม่
เพียงพอในการวิเคราะห์ จึงทำให้สามารถวิเคราะห์และ
สรุปผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณได้เพียงผลการใช้ยา
mecobalamin เทียบกับการใช้ lidocaine และการใช้
mecobalamin แบบเดี่ยวเทียบกับการใช้ยา mecobalamin
ร่วมกับการรักษาอื่น นอกจากนี้ งานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษา
ทั้งหมดทำในคนจีนในประเทศจีน ซึ่งลักษณะประชากรและ
ระบบการดูแลผู้ป่วย ตลอดจนการให้การรักษาอื่น ๆ ร่วม
ด้วย จึงอาจมีความแตกต่างจากประเทศอื่น การนำผล
การศึกษาไปใช้จึงควรคำนึงถึงประเด็นความแตกต่างนี้ด้วย

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากข้อมูลทั้งหมดสรุปได้ว่า การใช้ยา
mecobalamin ในรูปแบบฉีดอย่างเดียว และการใช้ยา
mecobalamin แบบผสมทั้งชนิดรับประทานและชนิดฉีดที่
ให้ร่วมกับการรักษาอื่นมีประสิทธิภาพในการลดอาการ HN
และสามารถเพิ่มอัตราความสำเร็จของการรักษาได้ดีกว่า
เมื่อเทียบกับการรักษาอื่นเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ การ
ให้ยา mecobalamin ในรูปแบบฉีดมีประสิทธิภาพดีกว่าแบบ
รับประทาน รวมทั้งมีความปลอดภัยในการใช้ อย่างไรก็ตาม
ควรมีการวิจัยเพิ่มเติมในตัวอย่างขนาดใหญ่และมีการ
ออกแบบการวิจัยที่ดีเพื่อสนับสนุนข้อสรุปนี้

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากเงินทุนอุดหนุน
การวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ มหาวิทยาลัย
มหาสารคาม ประจำปี 2561 และการดำเนินการวิจัยสำเร็จ
ได้ด้วยความอนุเคราะห์จากผู้ให้ข้อมูลทุกท่าน ตลอดจน
ผู้เกี่ยวข้องทุกรายที่ผู้วิจัยขอข้อมูลเพิ่มเติม ขอขอบพระคุณ
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชเดชอุดม
หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม และบุคลากรในกลุ่มงานเภสัช
กรรมทุกท่านที่ให้การช่วยเหลือสนับสนุนการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Johnson RW ,Rice ASC. Postherpetic neuralgia. N EnglJMed 2014; 371: 1526-33.

2. Malick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Post herpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. J Multidiscip Healthc 2016; 9: 447-54.
3. Duracinsky M, Paccalin M, Gavazzi J, Kebir SE, Gailat J, Strady C, et al. ARIZONA study: is the risk of post-herpetic neuralgia and its burden increased in the most elderly patients? BMC Infect Dis 2014; 14: 529.
4. Tontodonati M, Ursini T, Polilli E, Vadini F, Masi FD, Volpone D, et al. Post-herpetic neuralgia. Int J Gen Med 2012; 5: 861-71.
5. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplege A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality of life. BMC Med 2010; 8: 37.
6. Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. Mayo Clin Proc 2009; 84: 274-80.
7. Alicino C, Trucchi C, Praganino C, Barberis I, Boccalini S, Martineile D, et al. Incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study. Hum Vaccin Immunother 2017; 13: 399-404.
8. Gupta R, Smith PF. Post-herpetic neuralgia. BJA Educ 2012;12: 181-5.
9. Galluzzi KE. Managing herpes zoster and postherpetic neuralgia. J Am Osteopath Assoc 2009; 109 (suppl 2): S7-12.
10. Haanpää M, Rice ASC, Roebbotham MC. Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia. Pain: clinical update 2015; 23: 1-8.
11. Zhang YF, Ning G. Mecobalamin. Expert Opin Investig Drugs 2008;17: 953-64.
12. The ALSUntangled Group. ALSUntangled No. 30: methylcobalamin. Amyotroph Lateral Scler Fronto temporal Degener 2015;16: 536-9.
13. Thakkar K, Billa G. Treatment of vitamin B12 deficiency-methylcobalamine? Cyanocobalamine? Hydroxocobalamin?-clearing the confusion. Eur J Clin Nutr 2015; 69: 1-2.

14. US Food and Drug Administration. Methylcobalamin [online]. 2018 [cited Jan 12, 2018]. Available from: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm403346.htm
15. American Pharmacist Association. Drug information handbook with international trade names index. 25th ed. Ohio: Lexicomp; 2016.
16. Phillipines Food and Drugs Administration. Mecobalamin adnerve [online]. 2016 [cited Jan 12, 2018]. Available from: www.fda.gov.ph/consumers-corner/registered-drugs-2/276289-dr-xy44776.
17. National List of Essencial Medicines. Questions & Answers about Thai National List of Essencial medicines [online]. 2007 [Cited Feb 2, 2018]. Available from: www.fsh.mi.th/pharmacy/file/q51pdf.
18. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast* 2013; 2013: 424651. doi: 10.1155/2013/424651.
19. Xu G, Lv WZ, Feng Y, Tang ZW. A single-center randomized controlled trial of local methylcobalamin injection for subacute herpetic neuralgia. *Pain Med* 2013;14:884-94.
20. Tian ZW, Song XF, Li WL, Feng J. Chinese medicine plus mecobalamin for postherpetic neural gia in patients with refractory herpes zoster. *Chin Clin Rehabil* 2005;9:24-5.
21. Yu Z, Liu Q-n, Huang G-f. Observation on therapeutic effect of combined therapy mainly based on acupuncture for postherpetic neuralgia. *World J Acupunct-Moxibustion* 2013;23:1-5.
22. Xu G, Lv ZW, Xu XG, Tang WZ. Thiamine, cobalamin, locally injected alone or combination for herpetic itching a single-center randomized controlled trial. *Clin J Pain* 2014;30:269-78.
23. Xiaoping Z, Zhongyuan X, Yang W, Bo Z, Jiabao H. Impact of neurotrophin on pain and depression scores of patients with postherpetic neuralgia. *Medical Journal of Wuhan University* 2016;37:293-5.
24. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 (updated March 2011): The Cochrane Collaboration; 2011 [online]. 2011 [cited Jan 13, 2018] Available from: www.cochrane-handbook.org.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151:264-8.
26. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0).[online]. 2018 [cited Feb 01, 2018]. Available from: sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool.
27. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177-88.
28. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
29. Egger M, Davey S, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ Open* 1997;315:629-34.
30. Peters J, Sutton A, Jones D, Abrams K, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 676-80.
31. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Fixed-effect versus random-effects models. Introduction to meta-analysis*. Chichester: Wiley; 2009. P 77-86.
32. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods* 2012; 3: 80-97.
33. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130-7.
34. Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013;4:291-323.
35. Haefeli M. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006; 15: S17-S24.

36. Welsh EM, Gettinby G, Nolan AM. Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. *Am J Vet Res* 1993; 54:976-83.
37. Xu Q, Pan J, Yu J, Liu X, Liu L, Zuo X, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101: 99-105.
38. Deng H, Yin JJ, Zhang J, Xu Q, Liu X, Liu L, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with prostaglandin E1 in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Endocrine* 2014; 46:445-54.
39. Jiang DQ, Li MX, Wang Y, Wang Y. Effects of prostaglandin E1 plus methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid on nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 2015; 594: 23-9.
40. Zheng C, Ou W, Shen H, Zhou Z, Wang J. Combined therapy of diabetic peripheral neuropathy with breviscapine and mecobalamin: a systematic review and a meta-analysis of Chinese studies. *Biomed Res Int* 2015; 680756. doi: 10.1155/2015/ 680756.
41. Bruxelle J, Pinchinat S. Effectiveness of antiviral treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia: Review of international publications. *Med Mal Infect* 2012;42:53-8.
42. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15 :CD006866. doi:10.1002/14651858CD006866pub2.
43. Ikeda K, Iwasaki Y, Kaji R. Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Science* 2015; 354: 70-4.
44. Kaji R, Kodama M, Imamura A, Hashida T, Kohara N, Ishizu M, et al. Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve* 1998; 21:1775-8.
45. Estebe JP. Intravenous lidocaine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31:513-21.
46. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2011;123: 295–309.
47. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J* 2016;57: 55-9.
48. Liang H, Coyle ME, Wang K, Zhang AL, Guo X, Li H, et al. Oral chinese herbal medicine for post-herpetic neuralgia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Integr Med* 2017;10: 46-56.