



การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

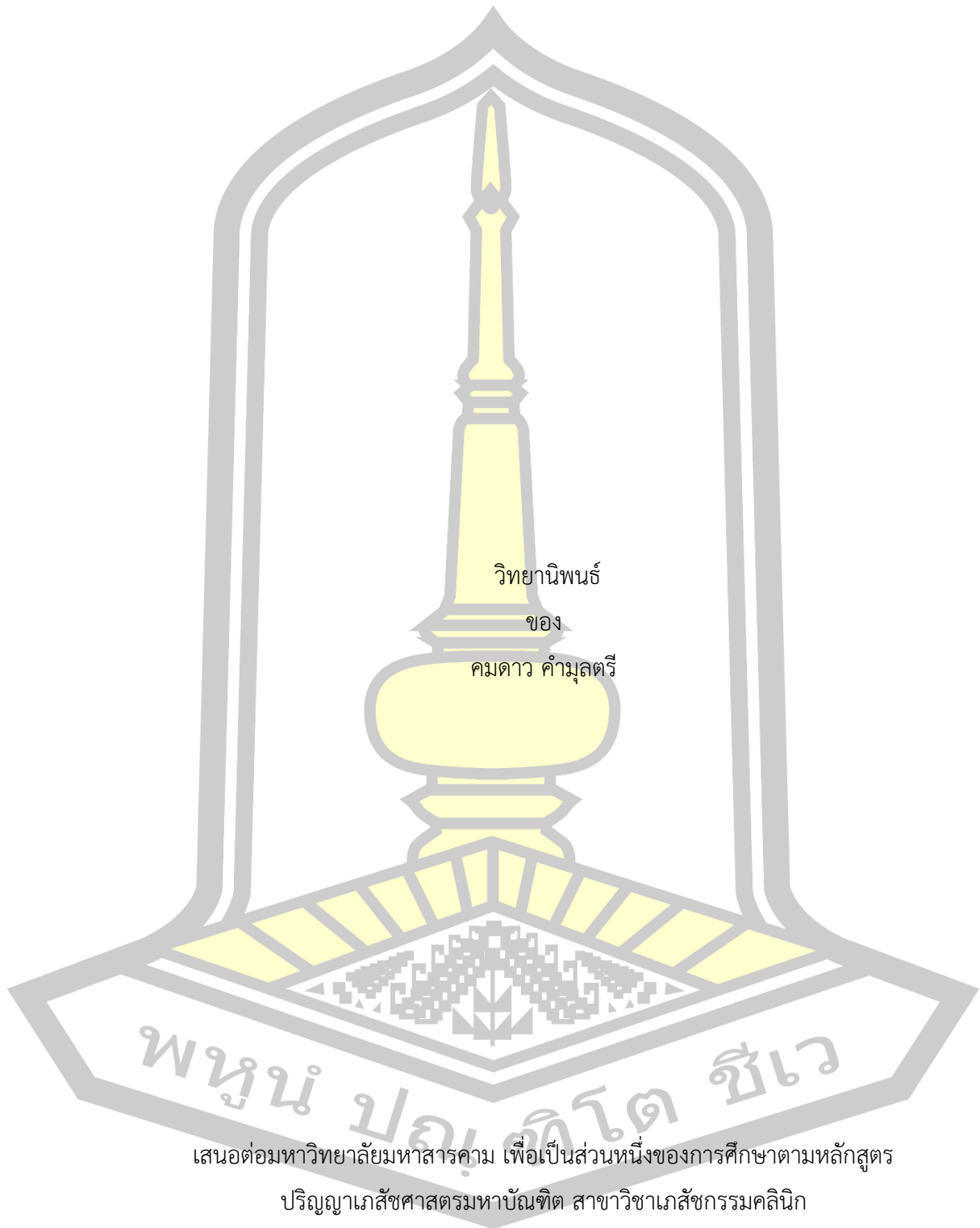
วิทยานิพนธ์  
ของ  
คมดาว คำมูลตรี

เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

กรกฎาคม 2566

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

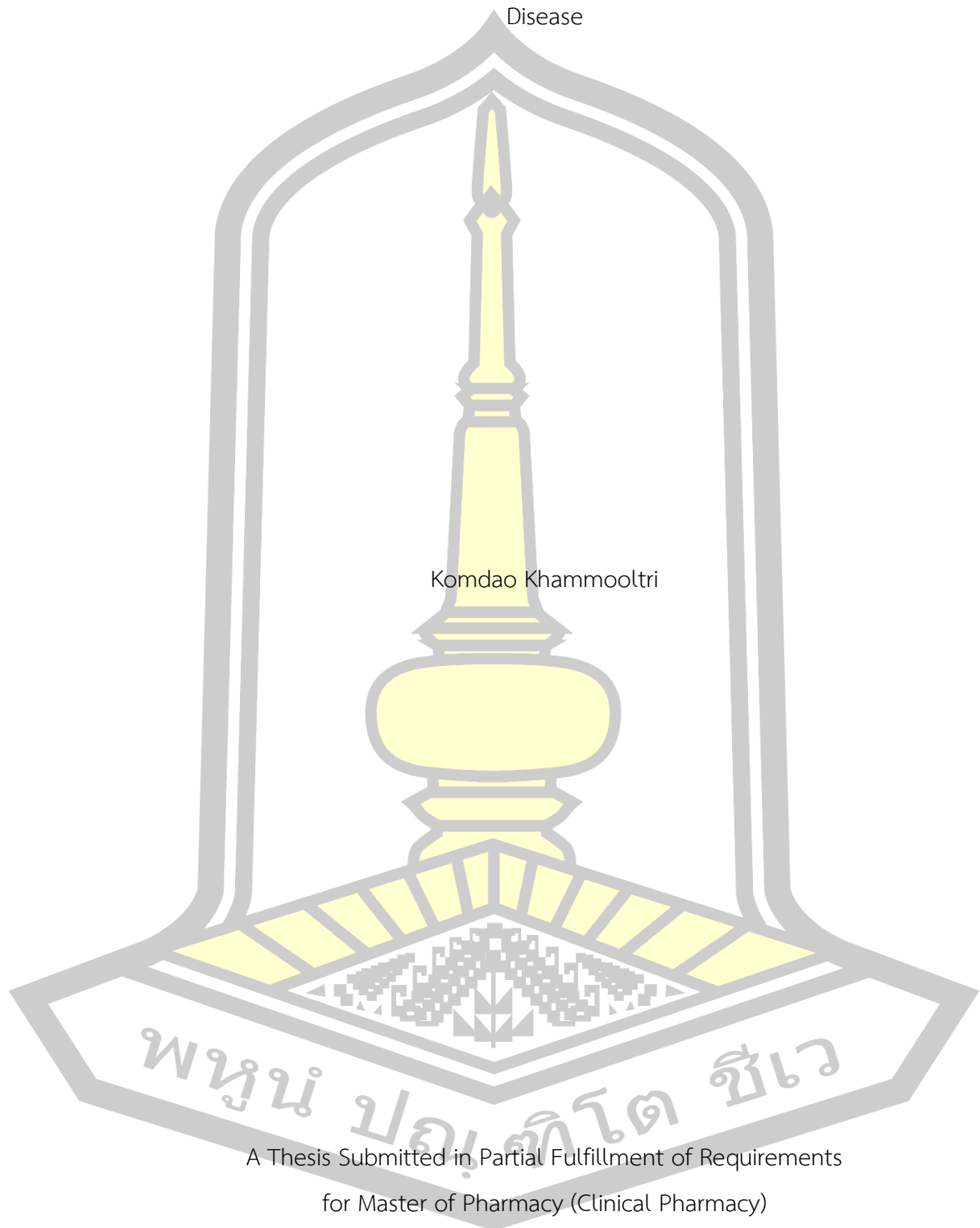


เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

กรกฎาคม 2566

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

Efficacy and Safety of Interventions for Muscle Cramps in patient with Chronic Kidney Disease



Komdao Khammooltri

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of Requirements  
for Master of Pharmacy (Clinical Pharmacy)

July 2023

Copyright of Mahasarakham University



คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ได้พิจารณาวิทยานิพนธ์ของนางสาวคมดาว คำมูลตรี  
แล้วเห็นสมควรรับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(รศ. ดร. ปิยะเมธ ดิลกธรสกุล )

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผศ. ดร. ราตรี สว่างจิตร )

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผศ. ดร. พิรยา ศรีผ่อง )

.....กรรมการ

(ผศ. ดร. สุรัชดา ชนโสภณ )

.....กรรมการ

(รศ. ดร. อรอนงค์ วลีขจรเลิศ )

มหาวิทยาลัยขอนแก่นให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

.....  
(ผศ. ดร. ชนิตตา พลอยล้อมแสง )

คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

..... (รศ. ดร. กิริสน์ ชัยมูล )

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

<b>ชื่อเรื่อง</b>	การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง		
<b>ผู้วิจัย</b>	คมดาว คำมูลตรี		
<b>อาจารย์ที่ปรึกษา</b>	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ราตรี สว่างจิตร์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พิรยา ศรีผ่อง		
<b>ปริญญา</b>	เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต	<b>สาขาวิชา</b>	เภสัชกรรมคลินิก
<b>มหาวิทยาลัย</b>	มหาวิทยาลัยมหาสารคาม	<b>ปีที่พิมพ์</b>	2566

### บทคัดย่อ

ตะคริวพบได้ทั่วไป โดยเฉพาะคนที่มีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดตะคริวได้แก่ ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ซึ่งในปัจจุบัน การรักษาตะคริวยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ผู้วิจัยสืบค้นรายงานการวิจัยที่ตีพิมพ์จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, www.ClinicalTrials.gov และฐานข้อมูลในไทยตั้งแต่เริ่มต้นฐานข้อมูลจนถึงสิ้นเดือนพฤษภาคม 2566 ผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยเชิงทดลองทั้งแบบสุ่มและไม่สุ่มโดยมีกลุ่มควบคุมที่ประเมินผลของสิ่งแทรกแซงในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ผลลัพธ์หลัก คือ ผลต่อความถี่ในการเกิดตะคริว ผลลัพธ์รองคือ ผลต่อความรุนแรงในการเกิดตะคริว และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากสิ่งแทรกแซง การวิเคราะห์ทั้งหมดใช้โมเดลการวิเคราะห์แบบสุ่มและแสดงผลด้วยความแตกต่างของค่าเฉลี่ยแบบถ่วงน้ำหนัก (weighted mean difference หรือ WMD) และอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk หรือ RR) กับช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95%CI) การวิเคราะห์ คือ แบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย และประมาณค่า Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) ของสิ่งแทรกแซงต่างๆ

ผลการสืบค้นพบงานวิจัยทั้งหมด 2,674 ฉบับ แต่มีงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าการศึกษานี้ 19 ฉบับทั้งการศึกษาแบบสุ่มและไม่สุ่ม ซึ่งศึกษาการใช้ยาเดี่ยวและแบบผสมรวมถึงการรักษาโดยไม่ใช้ยานาน 1-24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทั้งที่ฟอกเลือดและล้างหน้าท้อง ประเมินด้วย Cochrane Risk of Bias (ROB) 2.0 และ ROBINS-I ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายพบว่า การให้ Vitamin E, Quinine, Creatine monohydrate, Vitamin E ควบคู่กับ L-Carnitine และ Gabapentin มีประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวในผู้ป่วยโรคไตอย่างมีนัยสำคัญ ( $p= 0.02$ ,  $p= 0.01$ ,  $p= 0.00$ ,  $p= 0.00$ ,  $p= 0.00$  ตามลำดับ)

ประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของการเกิดตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่า Acupressure, Gabapentin, Reflexology, Slow Sodium chloride และ Vitamin K2 มีประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของการเกิดตะคริวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.017$ ,  $p=0.049$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.034$  และ  $p=0.00$  ตามลำดับ) และมี 12 การศึกษาที่มีรายงานติดตามอาการข้างเคียงยา โดยไม่พบอาการที่รุนแรง

การลดความถี่และความรุนแรงของการเกิดตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง มีทั้งการรักษาด้วยยาและไม่ใช้ยา ซึ่งบางการศึกษาที่สิ่งแทรกแซงบางชนิดไม่มีการนำมาใช้ในปัจจุบันหรือใช้ไม่แพร่หลาย อาจมีข้อแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดและรูปแบบการฟอกเลือดใน จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมให้เป็นปัจจุบัน

คำสำคัญ : ตะคริว, โรคไตวายเรื้อรัง, การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย



<b>TITLE</b>	Efficacy and Safety of Interventions for Muscle Cramps in patient with Chronic Kidney Disease		
<b>AUTHOR</b>	Komdao Khammooltri		
<b>ADVISORS</b>	Assistant Professor Ratreer Sawangjit , Ph.D. Assistant Professor Peeraya Sriphong , Ph.D.		
<b>DEGREE</b>	Master of Pharmacy	<b>MAJOR</b>	Clinical Pharmacy
<b>UNIVERSITY</b>	Maharakham University	<b>YEAR</b>	2023

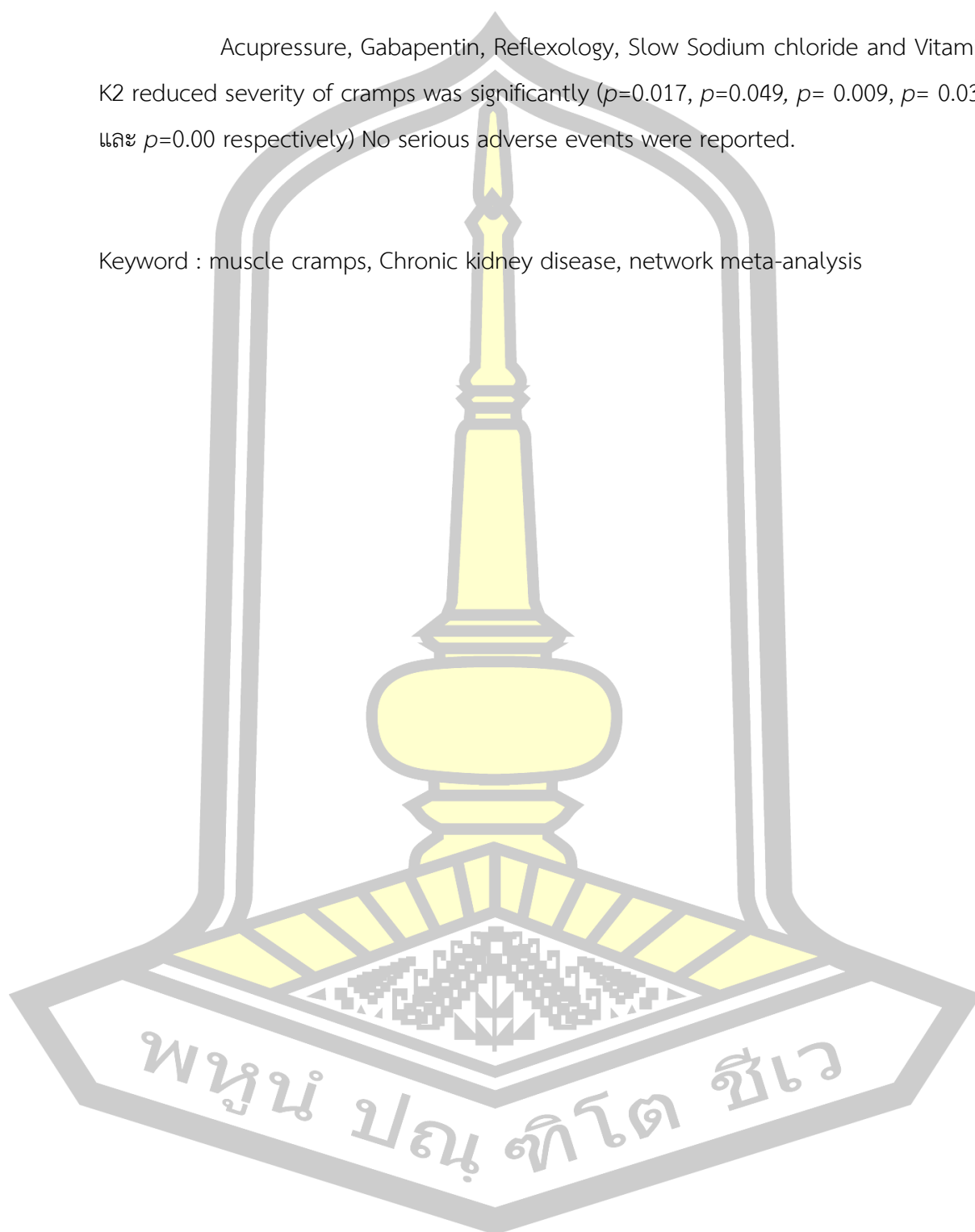
### ABSTRACT

Muscle cramps are common problem and often occur in chronic kidney disease patient. Various interventions have been used to treat them, including drug therapies and non-drug therapies. To determine the efficacy and safety of interventions for muscle cramps in chronic kidney disease. The researchers searched published reports through electronic databases including Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, www.ClinicalTrials.gov, and databases in Thailand from inception to May 2023. The researchers selected the Clinical controlled trials investigating the effects of intervention for muscle cramps in chronic kidney disease. The primary outcome was frequency and severity of muscle. The secondary outcome was 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 network meta-analysis according to estimated Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) of various drugs. Result: The search identified a total of 2,674 related studies but 22 studies were included in this study. These studies determined the effects of both pharmacotherapies and non-pharmacotherapies of intervention for 1-24 weeks in CKD patients with muscle cramps. The risk of bias as assessed using the Cochrane Risk of Bias (ROB) 2.0.and ROBINS-I. The Network meta-analysis showed that Vitamin E, Quinine, Creatine monohydrate, Vitamin E combine L-Carnitine and Gabapentin decreased episode of muscle cramps was significantly

( $p= 0.02$ ,  $p= 0.01$ ,  $p= 0.00$ ,  $p= 0.00$ ,  $p= 0.00$  respectively). The network showed

Acupressure, Gabapentin, Reflexology, Slow Sodium chloride and Vitamin K2 reduced severity of cramps was significantly ( $p=0.017$ ,  $p=0.049$ ,  $p= 0.009$ ,  $p= 0.034$  และ  $p=0.00$  respectively) No serious adverse events were reported.

Keyword : muscle cramps, Chronic kidney disease, network meta-analysis





## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความกรุณาและความช่วยเหลืออย่างสูงยิ่งจาก ผศ.ดร.ราตรี สว่างจิตร ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและ ผศ.ดร.พีรยา ศรีผ่อง ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม รศ.ดร.ปิยะเมธ ดิลกธรสกุล ประธานกรรมการสอบ รศ.ดร.อรอนงค์ วลีขจรเลิศ และ ผศ.ดร.สุรัชดา ชนโสภณ กรรมการสอบ ที่ให้คำแนะนำ ชี้แนะข้อบกพร่องเพื่อทำการแก้ไขและให้กำลังใจตลอดเวลาที่ทำการศึกษาขอขอบพระคุณอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ท้ายสุดขอขอบคุณครอบครัว บิดา มารดา เพื่อนร่วมงานและท่านอื่นๆที่ไม่ได้เอ่ยนามที่ให้กำลังใจ ช่วยเหลือและให้คำแนะนำในส่วนต่างๆ เป็นพลังใจที่ดีแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด

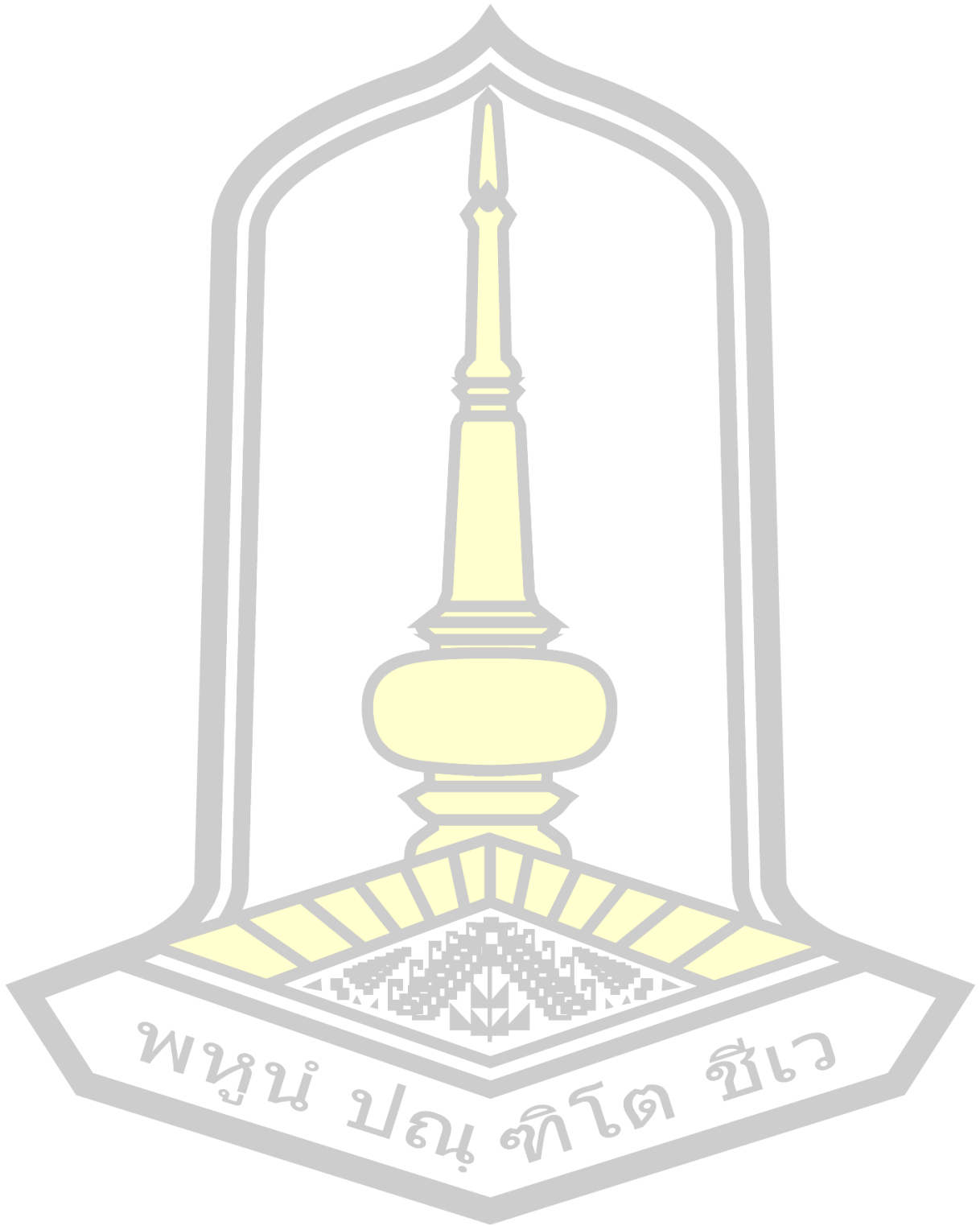
คมดาว คำมูลตรี



สารบัญ

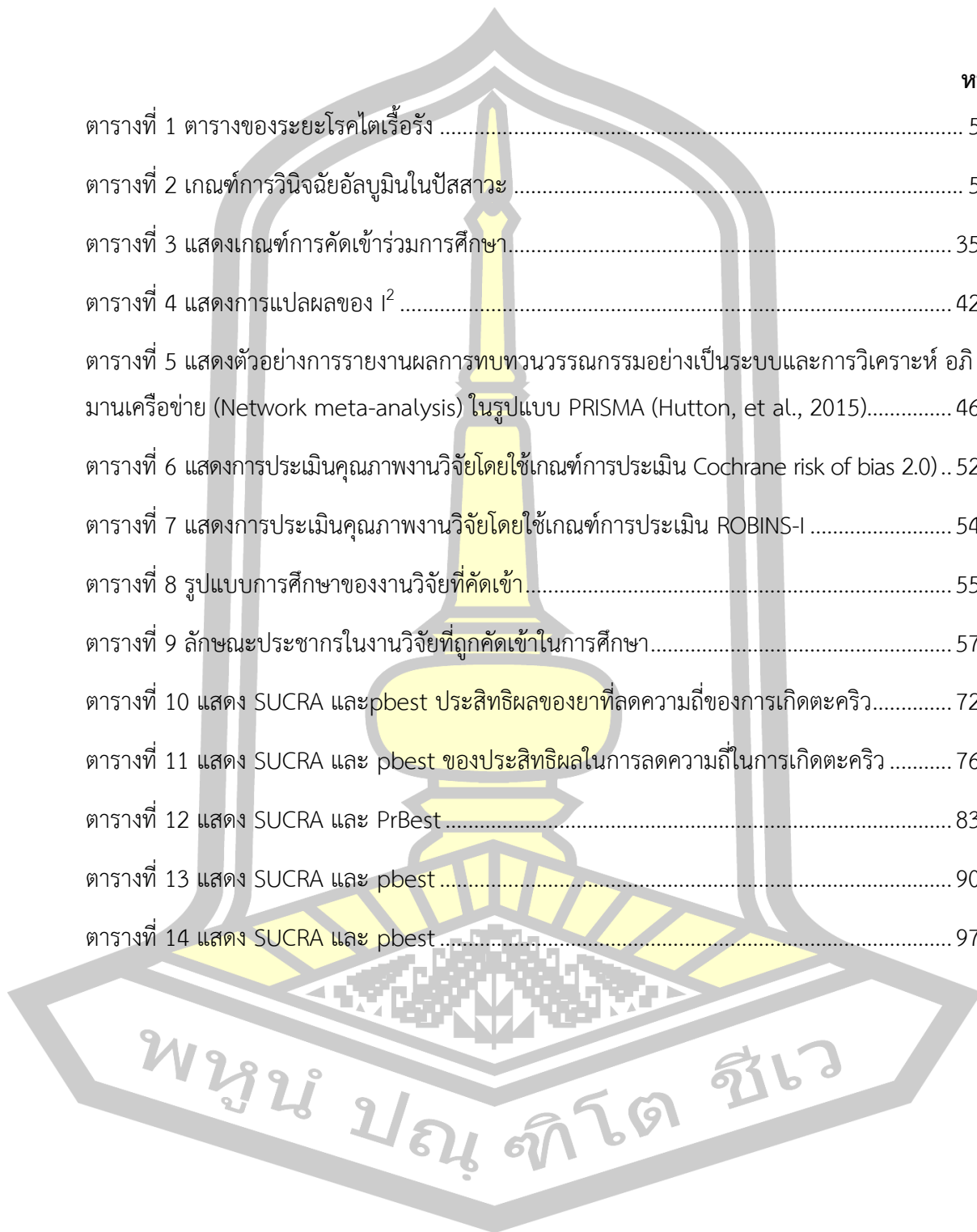
	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ณ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญภาพประกอบ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1. ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
2. วัตถุประสงค์การวิจัยทั่วไป .....	2
3. วัตถุประสงค์เฉพาะ.....	2
4. ขอบเขตการวิจัย.....	2
5. คำถามงานวิจัย.....	3
6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	3
7. กรอบแนวคิดการวิจัย.....	3
8. สมมติฐานการวิจัย.....	4
9. นิยามศัพท์เฉพาะ .....	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	7
1. ข้อมูลเกี่ยวกับตะคริวทางกล้ามเนื้อ (Muscle cramps).....	7
1.1 ความชุกของการเกิดตะคริว .....	7
1.2 การวินิจฉัยอาการตะคริว .....	8
1.3 สาเหตุและกลไกการเกิด .....	9

1.4 แนวทางการรักษาตะคริว.....	11
2. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Systematic reviews and network meta-analysis).....	14
2.1 คำนิยาม ข้อมูลทั่วไป.....	14
2.2 วิธีการดำเนินการ การทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย.....	14
3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรค ไตวายเรื้อรัง.....	26
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	33
1. รูปแบบวิธีวิจัย.....	33
2. ประชากร.....	33
3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	33
4. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	34
5. การสกัดข้อมูล (Data Extraction).....	38
6. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ (Statistical analysis).....	41
7. การรายงานผล (Interpretation of results).....	45
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	50
บทที่ 5 สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	100
บรรณานุกรม.....	103
ภาคผนวก.....	108
ภาคผนวก ก รายการคำสืบค้นงานวิจัย.....	109
ภาคผนวก ข แบบฟอร์มประเมินบทความคัดย่อของงานวิจัย (Abstract evaluation form).....	111
ภาคผนวก ค แบบฟอร์มสกัดข้อมูล (Data extraction form).....	113
ภาคผนวก ง แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment criteria).....	116
ประวัติผู้เขียน.....	129



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ตารางของระยะโรคไตเรื้อรัง .....	5
ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยอัลบูมินในปัสสาวะ .....	5
ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การคัดเข้าร่วมการศึกษา.....	35
ตารางที่ 4 แสดงการแปลผลของ I <sup>2</sup> .....	42
ตารางที่ 5 แสดงตัวอย่างการรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ อภิ มานเครือข่าย (Network meta-analysis) ในรูปแบบ PRISMA (Hutton, et al., 2015).....	46
ตารางที่ 6 แสดงการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมิน Cochrane risk of bias 2.0) ..	52
ตารางที่ 7 แสดงการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมิน ROBINS-I .....	54
ตารางที่ 8 รูปแบบการศึกษาของงานวิจัยที่คัดเข้า.....	55
ตารางที่ 9 ลักษณะประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าในการศึกษา.....	57
ตารางที่ 10 แสดง SUCRA และ pbest ประสิทธิภาพของยาที่ลดความถี่ของการเกิดตะคริว.....	72
ตารางที่ 11 แสดง SUCRA และ pbest ของประสิทธิภาพในการลดความถี่ในการเกิดตะคริว .....	76
ตารางที่ 12 แสดง SUCRA และ PrBest .....	83
ตารางที่ 13 แสดง SUCRA และ pbest .....	90
ตารางที่ 14 แสดง SUCRA และ pbest .....	97



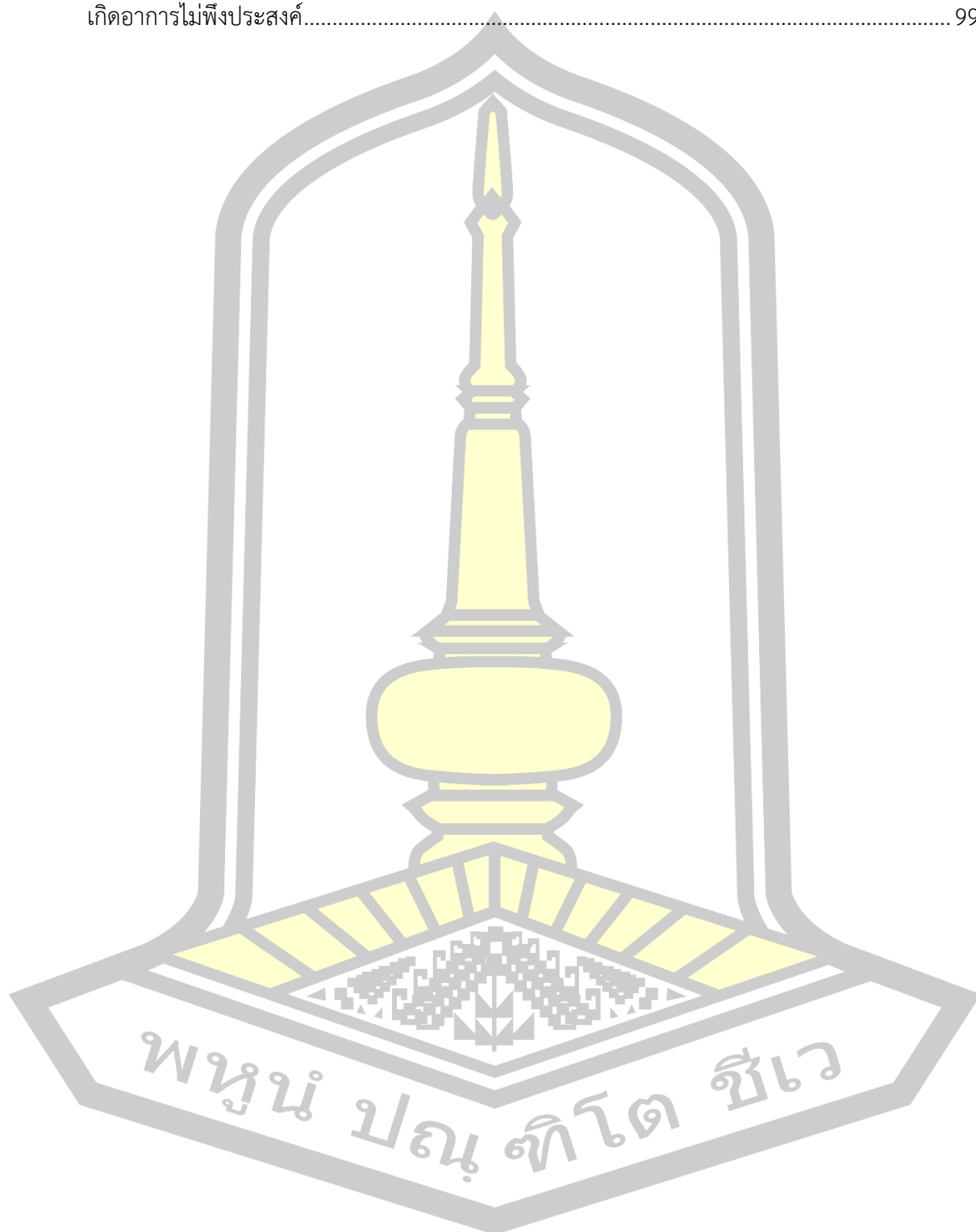
พูนัง ปณฺ ทิโต สีเว

## สารบัญภาพประกอบ

	หน้า
ภาพประกอบที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย .....	3
ภาพประกอบที่ 2 คลื่นไฟฟ้าเมื่อวัดกระแสประสาทระหว่างที่เกิดตะคริว (A-C) เปรียบเทียบกับการเกิดอาการทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากการกระตุ้นระบบประสาท (D) .....	9
ภาพประกอบที่ 3 แสดงกระบวนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ .....	15
ภาพประกอบที่ 4 แสดงรูปแบบการเขียนผลการสืบค้นและการคัดเลือกการศึกษา (PRISMA flow) .....	17
ภาพประกอบที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลทางอ้อม .....	19
ภาพประกอบที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบทางเลือกหลากหลาย .....	20
ภาพประกอบที่ 7 แสดง Prima flow diagram ผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย .....	51
ภาพประกอบที่ 8 แสดงผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยใช้เกณฑ์การประเมิน Cochrane risk of bias 2.0) .....	53
ภาพประกอบที่ 9 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่าย 5 ฉบับที่ประเมินประสิทธิผลในด้านการลดความถี่ (Frequency) ในการเกิดตะคริวที่ผลลัพธ์เป็นค่าต่อเนื่อง .....	69
ภาพประกอบที่ 10 แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของสิ่งแทรกแซงในด้านการลดความถี่ในการเกิดตะคริว .....	71
ภาพประกอบที่ 11 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ SUCRAด้านประสิทธิผลของยาที่ลดความถี่ของการเกิดตะคริว rank min .....	72
ภาพประกอบที่ 12 แสดงในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ .....	73
ภาพประกอบที่ 13 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่ายจากการศึกษา 2 ฉบับ ด้านการลดความถี่ในการเกิดตะคริว .....	74
ภาพประกอบที่ 14 แสดงผลของการวิเคราะห์ห่อภิมาณด้านการลดความถี่ของการเกิดตะคริว .....	75
ภาพประกอบที่ 15 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ SUCRAด้านประสิทธิผลของยาที่ลดความรุนแรงของการเกิดตะคริว .....	76
ภาพประกอบที่ 16 แสดงผลการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ .....	77

ภาพประกอบที่ 17 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่าย 3 ฉบับที่ประเมินประสิทธิผลในด้านการลด ความถี่(Frequency)ในการเกิดตะคริวที่ผลลัพธ์เป็นค่าสองทาง .....	78
ภาพประกอบที่ 18 แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของสิ่งแทรกแซงในด้านการการลดความถี่ ในการ เกิดตะคริว.....	79
ภาพประกอบที่ 19 การทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ .....	80
ภาพประกอบที่ 20 แสดงการเชื่อมโยงเป็นเครือข่ายจากการศึกษา 5 ฉบับ ด้านการลดความถี่ของการ เกิดตะคริวที่มีการแสดงผลเป็นค่าสองทางต่อdialysis .....	81
ภาพประกอบที่ 21 แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณด้านการลดความถี่การเกิดตะคริว .....	82
ภาพประกอบที่ 22 แสดง SUCRA พื้นที่ใต้กราฟของสิ่งแทรกแซงต่อประสิทธิผลลดความถี่ในการเกิด ตะคริว.....	83
ภาพประกอบที่ 23 แสดงผลการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ .....	84
ภาพประกอบที่ 24 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่าย 6 ฉบับที่ประเมินประสิทธิผลในด้านการลดความ รุนแรง (Severity) ในการเกิดตะคริวใช้มาตรวัด VAS ที่ผลลัพธ์เป็นค่าต่อเนื่อง.....	85
ภาพประกอบที่ 25 แสดงการวิเคราะห์ห่อภิมาณด้านผลการลดความรุนแรงการเกิดตะคริว .....	86
ภาพประกอบที่ 26 แสดงผลการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ .....	87
ภาพประกอบที่ 27 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่าย 2 ฉบับที่ประเมินประสิทธิผลในด้านการลดความ รุนแรง (Severity) ในการเกิดตะคริวใช้มาตรวัดVRS ที่ผลลัพธ์เป็นค่าต่อเนื่อง .....	88
ภาพประกอบที่ 28 แสดงการวิเคราะห์ห่อภิมาณด้านการลดความรุนแรงของการเกิดตะคริว.....	89
ภาพประกอบที่ 29 แสดง SUCRA พื้นที่ใต้กราฟเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดความรุนแรง.....	90
ภาพประกอบที่ 30 แสดงการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์.....	91
ภาพประกอบที่ 31 แสดงเครือข่ายผลของอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับสิ่งแทรกแซงจาก การศึกษา 10 ฉบับ.....	92
ภาพประกอบที่ 32 แสดงการวิเคราะห์ห่อภิมาณด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสิ่งแทรกแซง... 95	95
ภาพประกอบที่ 33 แสดงผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่ายาที่มีโอกาสอาการไม่พึงประสงค์ .....	96
ภาพประกอบที่ 34 แสดงผลการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ .....	98

ภาพประกอบที่ 35 แสดง Cluster rank ของสิ่งแทรกแซงในด้านประสิทธิภาพการลดความถี่และ การ  
เกิดอาการไม่พึงประสงค์..... 99





## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1. ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ตะคริวเป็นการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ โดยทั่วไปมักเกิดอาการตะคริวไม่เกินสองนาทีกว่า แต่บางรายอาจพบได้นานกว่านั้น ในบางรายอาจเกิดบ่อยและมีความเจ็บปวดทรมานจากการเกิดตะคริวได้ อาการตะคริวส่วนใหญ่มักพบในคนสูงอายุและเกิดตอนกลางคืน โดยอุบัติการณ์การเกิดตะคริวในคนที่อายุมากกว่า 50 ปี พบมากกว่าร้อยละ 40 (Abdulla AJ, 1999) ซึ่งในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการทางกล้ามเนื้อได้มากกว่าร้อยละ 53.2 โดยเฉพาะผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดมีอุบัติการณ์การเกิดตะคริวที่สูงขึ้น พบได้ประมาณร้อยละ 61 (HJ Hsu, 2015) ซึ่งตะคริวอาจรบกวนการฟอกเลือดและทำให้ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

สาเหตุและปัจจัยที่เป็นไปได้ของการเกิดตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังอาจเกิดจากความผิดปกติของขาและเท้า โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดส่วนปลาย การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ดีในผู้ป่วยเบาหวาน ภาวะ Hypothyroidism ภาวะขาดธาตุเหล็ก และภาวะแมกนีเซียมต่ำ นอกจากนี้การใช้ยาบางชนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดตะคริว เช่น Iron sucrose เกิดได้มากกว่าร้อยละ 23 เป็นต้น ซึ่งการรักษาภาวะตะคริวมีทั้งการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการรักษาโดยใช้ยา จากแนวทางการรักษาตะคริวของ American Academic of Neurology (AAN) ปี 2010 พบว่าในคนทั่วไปการนำ Quinine มาใช้ในการรักษาตะคริวมีประสิทธิภาพดีในการลดความถี่และความรุนแรงของการเกิดตะคริวแต่เกิดอาการข้างเคียงสูง ไม่แนะนำให้ใช้ต่อเนื่อง นอกจากนี้มีการนำ Gabapentin มาใช้ในการรักษาตะคริวแต่ประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก Placebo และการนำ Vitamin B complex มาใช้ให้ได้ปริมาณ Vitamin B 6 ขนาด 30 มก.ต่อวัน สามารถลดการเกิดตะคริวได้ 86 เปอร์เซ็นต์ อย่างไรก็ตามการนำ Vitamin E มาใช้ร่วมกับยาตัวอื่นไม่มีผลในการลดการเกิดตะคริว และยังพบรายงานยาอื่นที่นำมาใช้ในการรักษาตะคริวแต่ยังมีการศึกษาน้อยได้แก่ Baclofen, Carbamazepine, Diltiazem และ Magnesium เป็นต้น ในส่วนแนวทางการรักษาอาการตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังของวารสาร BC renal ปี 2017 ได้แนะนำทั้งการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการรักษาโดยใช้ยา ซึ่งรูปแบบการรักษาที่ไม่ใช้ยา คือ การยืดเหยียด การนวด และการประคบร้อน ในการรักษาโดยการให้ยาแนะนำการใช้ Vitamin E 400 unit ต่อวัน เพื่อรักษาอาการตะคริว หากอาการยังไม่ดีขึ้นแนะนำให้ใช้เป็นยา Gabapentin 100 mg ก่อนนอน แต่ข้อมูลในการใช้ Gabapentin ประสิทธิภาพในการรักษายังไม่แน่ชัด

จะเห็นได้ว่าในปัจจุบันแนวทางการรักษาตะคริวสำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ยังไม่มีแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐาน บางการศึกษายังไม่ทราบประสิทธิผลยาที่ชัดเจนและในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีการศึกษาที่จำกัด ซึ่งยังไม่มีเปรียบเทียบประสิทธิผลและอาการข้างเคียงยาที่ใช้รักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง จึงเป็นที่มาของการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

## 2. วัตถุประสงค์การวิจัยทั่วไป

เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายด้านประสิทธิศัภย์ (Efficacy) และความปลอดภัย (Safety) ของการรักษาตะคริว (Muscle cramps) ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney disease)

## 3. วัตถุประสงค์เฉพาะ

3.1 เพื่อวิเคราะห์หาประสิทธิศัภย์และความปลอดภัยของการรักษาตะคริวเชิงระบบแต่ละชนิดสำหรับการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

3.2 เปรียบเทียบประสิทธิศัภย์และความปลอดภัยของการรักษาตะคริวเชิงระบบแต่ละชนิดสำหรับการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

3.3 เพื่อเรียงลำดับรูปแบบการรักษาตะคริวเชิงระบบที่มีโอกาสเป็นการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

## 4. ขอบเขตการวิจัย

รูปแบบการวิจัยเป็นแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จากการศึกษาในรูปแบบ Clinical controlled trial, Controlled trial ซึ่งขั้นตอนการวิจัยเป็นไปตามแบบแผนของ Cochrane hand book tool และการรายงานผลการศึกษาและขั้นตอนในการสืบค้นเป็นไปตามแนวทางของ PRISMA flowchart 2020 โดยสืบค้นงานวิจัยที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิศัภย์และความปลอดภัยในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังจากฐานข้อมูล (Database) ของต่างประเทศ และประเทศไทย เมื่อได้ข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องแล้ว จึงทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายต่อไป

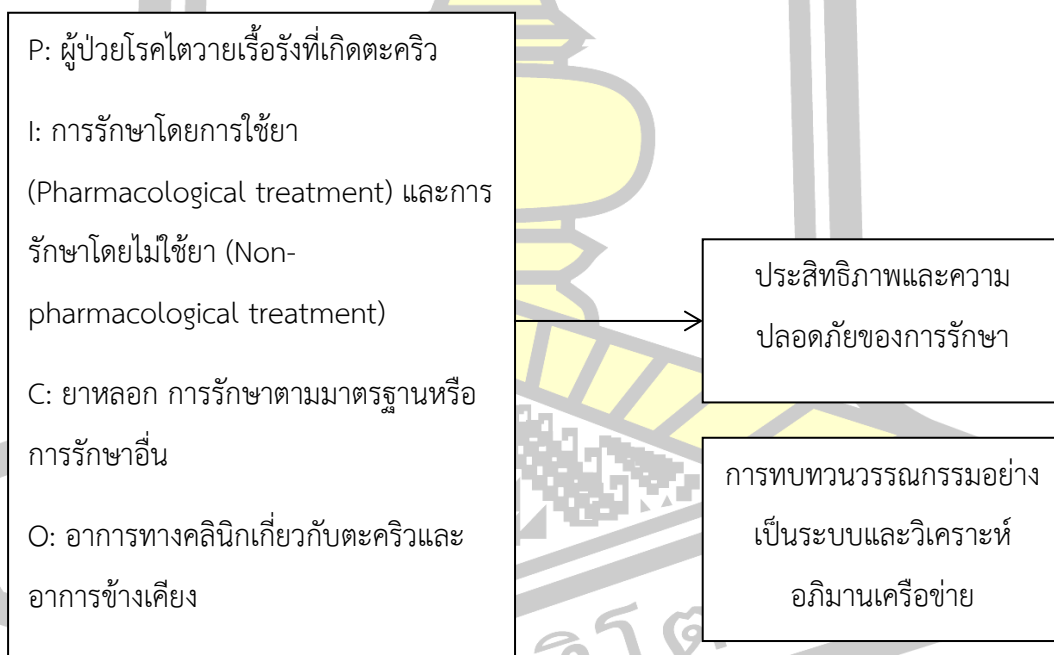
## 5. คำถามงานวิจัย

- 5.1 การรักษาตะคริวมีรูปแบบใดบ้าง
- 5.2 รูปแบบการรักษาใดที่มีประสิทธิศัภัยในการรักษาตะคริวมากที่สุด
- 5.3 อาการข้างเคียงที่เกิดจากการสั้งแทรกแซงในการรักษาตะคริวมีหรือไม่ เช่น ผลต่อค่าการทำงานของไต ผลต่อค่าการทำงานของตับ การมองเห็นผิดปกติ และผลต่อระบบโลหิต เป็นต้น

## 6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 6.1 รายงานผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายด้านประสิทธิศัภัยและความปลอดภัยของรูปแบบการรักษาตะคริวเชิงระบบที่ใช้ในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่สามารถใช้เป็นข้อมูลใการรักษาในปัจจุบัน

## 7. กรอบแนวคิดการวิจัย



ภาพประกอบที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

## 8. สมมติฐานการวิจัย

รูปแบบการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทั้งใช้ยาและไม่ใช้ยาเชิงระบบที่ใช้รักษาตะคริวแต่ละชนิด มีประสิทธิศัคย์และความปลอดภัยที่แตกต่างกัน

## 9. นิยามศัพท์เฉพาะ

เพื่อให้เข้าใจความหมายของคำที่ใช้ในการวิจัยตรงกัน จึงได้นิยามความหมายคำศัพท์ต่างๆไว้ดังนี้

**ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง(chronic kidney disease, CKD)** หมายถึง ผู้ป่วยที่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งในสองข้อต่อไปนี้ (สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย, 2558)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะไตผิดปกติติดต่อกันเกิน 3 เดือน ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจจะมีอัตราการกรองของไต (Estimated glomerular filtration rate, eGFR) ผิดปกติหรือไม่ก็ได้ ภาวะไตผิดปกติ หมายถึง มีลักษณะตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1.1 ตรวจพบความผิดปกติดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลา 3 เดือน  
ได้แก่

1.1.1 ตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ (Albuminuria) โดยใช้ค่า Albumin excretion rate (AER) มากกว่า 30 mg/24 hr. หรือ Albumin-to-creatinine ratio (ACR) มากกว่า 30 mg/g

1.1.2 ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (Hematuria)

1.1.3 มีความผิดปกติของเกลือแร่ (Electrolyte) ที่เกิดจากท่อไตผิดปกติ

1.2 ตรวจพบความผิดปกติทางรังสีวิทยา

1.3 ตรวจพบความผิดปกติทางโครงสร้างหรือพยาธิสภาพ

1.4 มีประวัติการได้รับผ่าตัดปลูกถ่ายไต

2. ผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ติดต่อกันเกิน 3 เดือน โดยอาจจะตรวจพบหรือไม่พบว่ามีภาวะไตผิดปกติก็ได้

การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง

1. ควรแบ่งระยะของโรคไตตามสาเหตุระดับ eGFR และปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ

2. ควรแบ่งสาเหตุและชนิดของโรคไตตามโรคร่วม (Systemic diseases) โรคทางพันธุกรรม โรคที่เกิดจากปัจจัยสิ่งแวดล้อม และโครงสร้างทางกายวิภาคของไต หรือพยาธิสภาพ (Not Graded)

3. แบ่งระยะตามระดับของ eGFR ดังนี้

ตารางที่ 1 ตารางของระยะโรคไตเรื้อรัง

ระยะของโรคไตเรื้อรัง (CKD stages)	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	คำนิยาม
ระยะที่ 1	≥90	ปกติ หรือ สูง
ระยะที่ 2	60-89	ลดลงเล็กน้อย
ระยะที่ 3a	45-59	ลดลงเล็กน้อย ถึง ปานกลาง
ระยะที่ 3b	30-44	ลดลงปานกลาง ถึง มาก
ระยะที่ 4	15-29	ลดลงมาก
ระยะที่ 5	<15	ไตวายระยะสุดท้าย

4. เกณฑ์การวินิจฉัยอัลบูมินในปัสสาวะ ใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 2) (Not Graded)

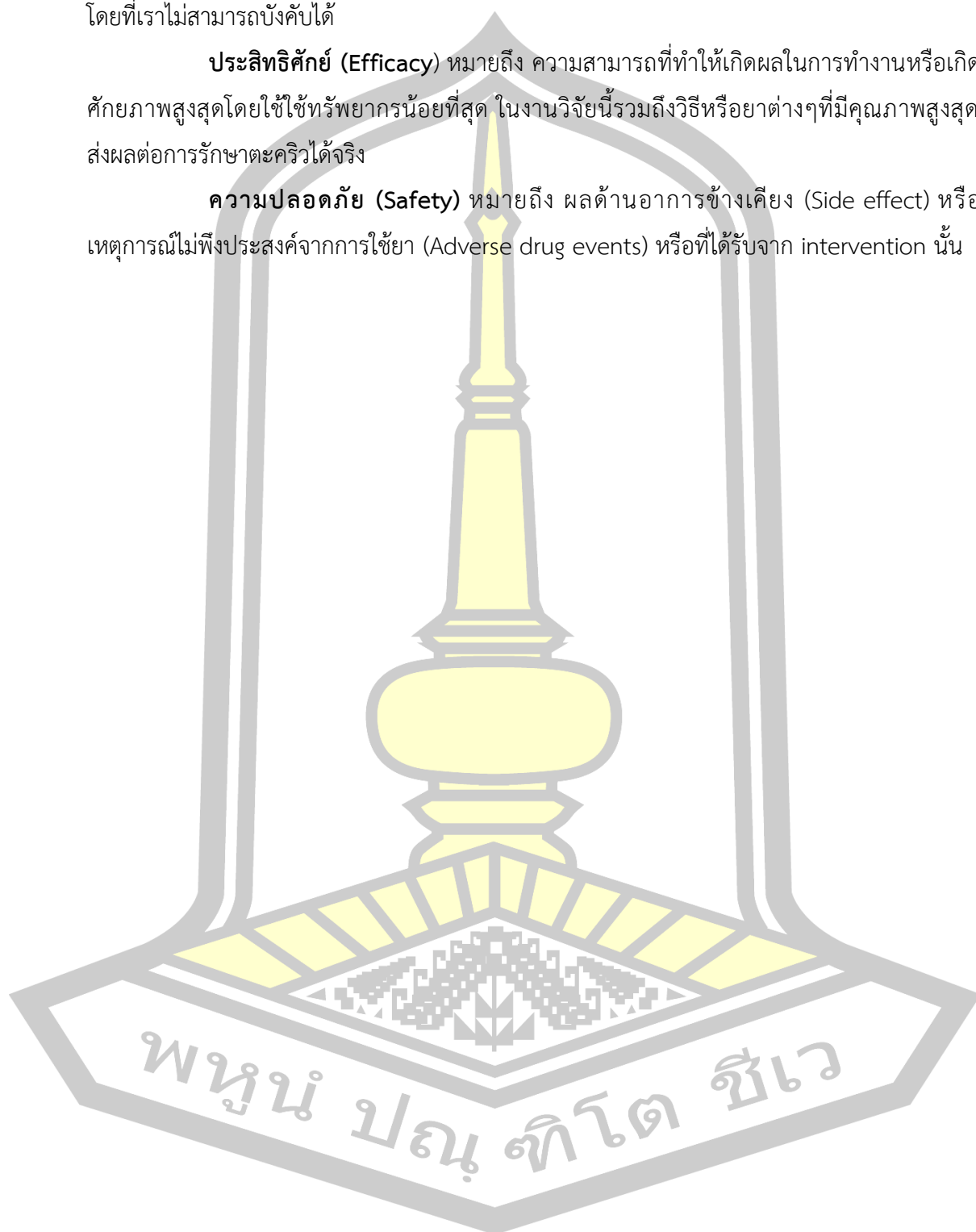
ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยอัลบูมินในปัสสาวะ

ระยะ	Albumin excretion rate (AER)(mg/24h)	Albumin creatinine ratio (ACR)		คำนิยาม
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	ปกติ หรือ เพิ่มขึ้นเล็กน้อย
A2	30-300	3-30	30-300	เพิ่มขึ้นปานกลาง
A3	>300	>30	>300	เพิ่มขึ้นมาก

**ตะคริว (Muscle cramp)** หมายถึง อาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็งและปวดอย่างฉับพลัน โดยที่เราไม่สามารถบังคับได้

**ประสิทธิศักร์ (Efficacy)** หมายถึง ความสามารถที่ทำให้เกิดผลในการทำงานหรือเกิด ศักยภาพสูงสุดโดยใช้ทรัพยากรน้อยที่สุด ในงานวิจัยนี้รวมถึงวิธีหรือยาต่างๆที่มีคุณภาพสูงสุด ส่งผลต่อการรักษาตะคริวได้จริง

**ความปลอดภัย (Safety)** หมายถึง ผลด้านอาการข้างเคียง (Side effect) หรือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug events) หรือที่ได้รับจาก intervention นั้น



## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยได้ทบทวนเอกสารวิชาการและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาครั้งนี้ โดยแบ่งนำเสนอข้อมูลเป็น 4 ประเด็นหลัก ได้แก่

1. ข้อมูลเกี่ยวกับตะคริวทางกล้ามเนื้อ (muscle cramps)
  - 1.1 ความชุกของการเกิดตะคริว
  - 1.2 การวินิจฉัยอาการตะคริว
  - 1.3 สาเหตุและกลไกการเกิด
  - 1.4 แนวทางการรักษา
2. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Systematic reviews and Network meta-analysis)
  - 2.1 คำนิยามและข้อมูลทั่วไป
  - 2.2 วิธีการและขั้นตอนดำเนินการ
3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

#### 1. ข้อมูลเกี่ยวกับตะคริวทางกล้ามเนื้อ (Muscle cramps)

**ตะคริว (Muscle cramps)** คือ การที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้ออย่างรุนแรงเป็นเวลานาน โดยทั่วไปตะคริวมักเกิดไม่เกินสองนาทีก แต่อาจมีบางรายเกิดนานได้ถึงห้านาทีหรือนานกว่านั้น ในบางรายอาจเกิดบ่อยจนทำให้เกิดความทุกข์ทรมานได้ โดยทั่วไปตะคริวมักเกิดในผู้สูงอายุและเกิดในตอนกลางคืน แต่ก็อาจเกิดในคนอายุน้อยและเกิดได้ทุกเวลา อาการนี้ถึงแม้จะไม่ส่งผลเสียถึงแก่ชีวิต แต่อาจก่อให้เกิดอันตรายได้ถ้าเกิดระหว่างว่ายน้ำหรือขับรถ อาจทำให้เกิดอุบัติเหตุได้ (วีรศักดิ์, 2562)

##### 1.1 ความชุกของการเกิดตะคริว

อาการตะคริวสามารถเกิดขึ้นได้เอง ซึ่งเกิดจากการหดของกล้ามเนื้อหรือมัดกล้ามเนื้อ ในบางรายอาจเกิดขึ้นบ่อยหรือมีความรุนแรง จนเกิดความเจ็บปวด และรบกวนชีวิตประจำวันได้ โดยมีการศึกษาความชุกของการเกิดตะคริวในผู้ป่วยนอกประเทศอังกฤษจำนวน 365 ราย ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี พบว่า มีรายงานความชุกการเกิดตะคริวมากกว่าร้อยละ 50 (Abdulla AJ,

1999) นอกจากนี้ยังมีรายงานความชุกของการเกิดตะคริวจากอาสาสมัครสูงอายุอีก 515 ราย พบการเกิดตะคริวที่คล้ายกันโดยพบได้ร้อยละ 56 โดยส่วนมากจะพบการเกิดตะคริวอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ (Oboler SK, 1991) โดยการเกิดตะคริวในผู้สูงอายุ มักพบช่วงอายุ 65 -69 ปี ซึ่งการเกิดตะคริวไม่มีความสัมพันธ์กับเพศ และประมาณร้อยละ 80 ของคนที่เกิดตะคริวมักเกิดบริเวณน่องมากที่สุด มีรายงานในประชากรอเมริกาพบว่า การเกิดตะคริวตอนกลางคืนสัมพันธ์กับโรคหัวใจและภาวะซีมเสร์รา ประมาณร้อยละ 6 นอกจากนี้ในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์พบความชุกในการเกิดตะคริวที่ขาได้ประมาณร้อยละ 32.9 โดยพบในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรกร้อยละ 11.6 ในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่สองประมาณร้อยละ 28.2 และในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสสุดท้ายพบการเกิดตะคริวได้มากถึงร้อยละ 50.2 และพบตำแหน่งการเกิดตะคริวในการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 3 คือ บริเวณน่อง (64.6 %) ซึ่งนอกจากนี้การเกิดตะคริวขึ้นกับภาวะโรคร่วมด้วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดพบว่า มีความชุกการเกิดตะคริวได้มากกว่าร้อยละ 50 และบริเวณที่เกิดตะคริวอาจพบได้ตั้งแต่กล้ามเนื้อสะโพก ขาและเท้า ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อกรนอนและคุณภาพชีวิตได้ (Bruno Bordoni, 2020)

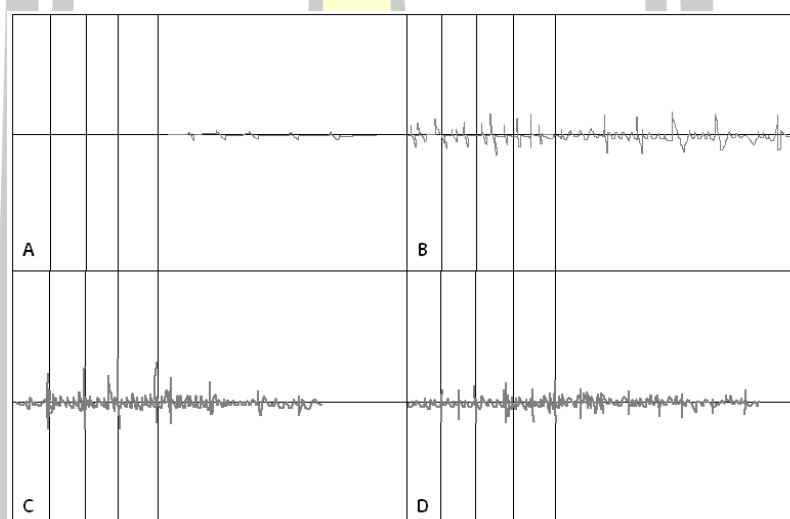
HJ Hsu และคณะ ปี2014 ได้ทำการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์และความสัมพันธ์ของการเกิดอาการทางกล้ามเนื้อเช่น ตะคริว อาการปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น ในผู้ป่วยโรคไตจำนวน 456 ราย พบว่า อาการทางกล้ามเนื้อเป็นอาการที่พบได้ทั่วไปในผู้ป่วยโรคไต และอาการปวดมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับภาวะโรคร่วม เช่น ภาวะ Hyperuricemia เป็นต้น และมีความสัมพันธ์กับระดับแคลเซียม ระดับฟอสเฟตในเลือด ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจนถึงไตวายระยะสุดท้าย ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษาของ HJ Hsu และคณะ ปี2019 จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการทางกล้ามเนื้อได้มากกว่าร้อยละ 53.2 ซึ่งอาการทางกล้ามเนื้อไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง แต่การเกิดตะคริวมีความสัมพันธ์กับการทำ dialysis ซึ่งความชุกการเกิดตะคริวในผู้ป่วยฟอกเลือดพบได้ประมาณ 61% (33–78%) โดยสาเหตุการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากปัจจัยร่วมได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของค่าออสโมติกของเซลล์กล้ามเนื้อ ภาวะขาดออกซิเจนหรือการนำส่งออกซิเจนไปยังกล้ามเนื้อบกพร่องในสถานะที่ความดันโลหิตต่ำและเกิดการหดตัวของหลอดเลือด และอาจเกิดจากการขาด Carnitine (Dennis G. Moledina และ Francis Perry Wilson, 2015)

## 1.2 การวินิจฉัยอาการตะคริว

การประเมินตะคริวของกล้ามเนื้อโดยส่วนมากมักตรวจยืนยันอาการตะคริวจากประวัติอาการทางคลินิก ซึ่งไม่สามารถทดสอบการควบคุมหรือทดสอบทางกระแสไฟฟ้าระหว่างที่เกิดตะคริวได้ การเกิดตะคริวมักไม่พบระหว่างมีการประเมินนี้ หากเกิดตะคริวมักเกิดอาการปวดหากทดสอบ



ด้วยวิธีการตรวจกล้ามเนื้อและเส้นประสาทด้วยไฟฟ้า (Electromyography) โดยใช้เข็ม EMG เข้าไปในตำแหน่งกล้ามเนื้อที่ต้องการทดสอบ จะมีการแสดงคลื่นไฟฟ้าหรือคลื่นความถี่สูง ( $\leq 150$  Hz) ซึ่งเข็ม EMG สามารถระบุการทำงานของกระแสไฟฟ้าที่มาพร้อมกับตะคริวของกล้ามเนื้อ ซึ่งสามารถแยกกันระหว่างการถูกกระตุ้นของระบบประสาทส่วนปลายเช่น Myokymia, Myotonia, Neuromyotonia เป็นต้น ที่มีคลื่นความถี่ต่ำ(1-5 Hz) ซึ่งทำให้เกิดความแตกต่างของความรุนแรงของ อาการหลังเกิดตะคริว และการแสดงออกของอาการทางคลินิก ซึ่งวิธีนี้นำมาใช้ในการศึกษาหรืองานวิจัยมากกว่านำมาใช้ในทางปฏิบัติทางคลินิก โดยความถี่ของการเกิดตะคริวกล้ามเนื้อมักใช้วิธีในการนับจำนวนความถี่เป็นช่วง ซึ่งจำนวนและตำแหน่งของการเกิดตะคริวสามารถนำมาพิจารณาในการประเมินความรุนแรงของตะคริวกล้ามเนื้อ (Hans D. Katzberg, และ Hamid Sadeghian, 2019)



ภาพประกอบที่ 2 คลื่นไฟฟ้าเมื่อวัดกระแสประสาทระหว่างที่เกิดตะคริว (A-C) เปรียบเทียบกับการเกิดอาการทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากการกระตุ้นระบบประสาท (D)

### 1.3 สาเหตุและกลไกการเกิด

โดยทั่วไปนั้นการเกิดตะคริวเกิดจากการทำงานของระบบประสาทที่มากเกินไปหรือเกิดจากการหดเกร็งของกล้ามเนื้อโดยไม่ได้ตั้งใจ ซึ่งสิ่งสำคัญในการแยกอาการตะคริวจากภาวะของกล้ามเนื้อและตะคริวจากระบบประสาท เนื่องจากลักษณะพยาธิสรีระวิทยาและการรักษาแตกต่างกัน แต่เดิมนั้นนิยามของตะคริวกล้ามเนื้อคือ อาการปวดที่เกิดจากการหดตัวของกล้ามเนื้อหรือมัดกล้ามเนื้อ ซึ่งอาจจะเกิดความสับสนกับการเกิดอาการเนื่องมาจากระบบประสาทส่วนกลางได้ เช่น

ภาวะ Dystonia , Seizure และ Stiff limb syndrome เป็นต้น และอาการจากหลอดเลือดส่วนปลายประกอบด้วยอาการ Tetany, Myokymia, Myotonia, Neuromyotonia หรือ Myalgia เป็นต้น ซึ่งจุดเริ่มต้นของกระบวนการเกิดตะคริวกล้ามเนื้อจากระบบประสาทเฉพาะจุดส่งถึงระบบหลอดเลือดส่วนปลายและตำแหน่งเป้าหมาย ประกอบด้วย ระบบประสาทที่เชื่อมกล้ามเนื้อ มีกลไกมารบกวนและการรบกวนสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ ทำให้เกิดการกระตุ้นที่มากเกินไปจนเกิดตะคริวได้ ในส่วนกลไกที่เกิดจากระบบประสาทส่วนปลายที่ถูกทำลายประกอบด้วยตัวเซลล์ Motor neuron หรือ Motor exon นั้นสามารถส่งผลต่อ Ephaptic transmission และพัฒนาจนเกิดตะคริวได้ และอีกกลไกที่เกิดจากเส้นใยกล้ามเนื้อขนาดเล็กมีการรับรู้ที่ผิดปกติมีส่วนในการทำให้เกิดตะคริว นอกจากนี้เกิดจาก GABAergic transmitters ที่เป็นสื่อกลางของกระแสประสาทขาเข้าที่กระดูกสันหลังสามารถเพิ่มการรับรู้ที่เพิ่มมากขึ้นและนำไปสู่การเกิดตะคริวที่รุนแรงขึ้น และกลไกที่เกิดจากการรบกวน Chloride channel, Sodium channel และ Potassium channel รวมถึงการไม่สมดุลของความเข้มข้นของกรดอะมิโน เช่น Taurine ทำให้รบกวนกระแสประสาทที่เยื่อหุ้มเซลล์ เป็นต้น ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดตะคริวได้ (Hans D. Katzberg, และ Hamid Sadeghian ,2019)

การเกิดตะคริวสามารถเกิดขึ้นเองและมักพบในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และอาจจากเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา เช่น ในหญิงตั้งครรภ์ เป็นต้น บางรายอาจเกิดจากความตึงเครียดของสรีรวิทยาส่งผลให้มีส่วนในการเกิดตะคริว บางรายอาจเกิดจากการออกกำลังกายต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน บางรายสาเหตุการเกิดตะคริวมักเกิดจากภาวะการขาดน้ำ (Dehydration) ของร่างกาย ทำให้เกิดการสูญเสียน้ำและเกลือแร่ ที่ส่งผลรบกวนการทำงานระหว่างกล้ามเนื้อที่เชื่อมกับระบบประสาทและความสมดุลของเยื่อหุ้มเซลล์ นอกจากนี้อาจเกิดจากพยาธิสภาพที่บกพร่องและการดำเนินของโรคที่ส่งผลต่อความสมบูรณ์ของระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ได้แก่ โรคตับแข็ง (Cirrhosis), โรคไตวาย (Renal failure) และผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการฟอกเลือด เป็นต้น ในผู้ป่วยที่ขาดสารอาหารก็มีความเสี่ยงการเกิดตะคริว เนื่องจากการขาดวิตามินบี วิตามินดีและเกลือแร่ และในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อ เช่น ในผู้ป่วยที่มีการทำงานผิดปกติของต่อมพาราไทรอยด์ (Parathyroid abnormalities) ที่ส่งผลต่อระดับแคลเซียมและฟอสเฟต ทำให้เกิดตะคริวได้ เป็นต้น และในผู้ป่วยโรคเบาหวานมักเกิดตะคริวโดยมีกลไกที่หลากหลายไม่ว่าจะเนื่องจากความผิดปกติของระบบประสาท (Neuropathy) และความผิดปกติจากภาวะไต (Nephropathy) นอกจากนี้การใช้ยาบางชนิดส่งผลต่อการเกิดตะคริวได้ เช่น Thiazide diuretics, Statins, Beta-agonists, Acetylcholinesterase inhibitors, Cimetidine, Steroids, Morphine, Penicillamine, Immunosuppressants, Cardiotropics, Anti-retrovirals และ Psychotropic medications เป็นต้น ในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดจากภาวะผิดปกติของระบบประสาท ซึ่งเกี่ยวข้องกับปลายประสาทที่ส่งผลให้เกิดตะคริวมากขึ้นและภาวะเกี่ยวกับการเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติก็เป็นอีก

สาเหตุที่ทำให้เกิดตะคริวได้ เช่น McArdle's disease , Phosphorylase kinase b deficiency, Phosphofructokinase deficiency, Phosphoglycerate kinase deficiency และ Carnitine deficiency เป็นต้น และนอกจากนี้การออกกำลังกายเป็นเวลานานโดยเฉพาะผู้ที่ออกกำลังกายนานมากกว่า 45 นาทีมีความเสี่ยงของการเกิดตะคริวได้

วารสารที่ตีพิมพ์ BC renal (ปี 2017) ได้ประเมินสาเหตุที่เป็นไปได้ของการเกิดตะคริวในผู้ป่วยโรคไตอาจเกิดจากสาเหตุความผิดปกติของขาและเท้า โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดส่วนปลาย การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ดี ภาวะ Hypothyroidism ภาวะขาดธาตุเหล็ก และภาวะแมกนีเซียมต่ำ ซึ่งนอกจากนี้ยาบางชนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดตะคริวได้แก่ Iron sucrose เกิดได้มากกว่า 23 % ในผู้ป่วยที่ได้รับ , ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (3.5-14%) , Nifedipine (2-8%), Pyrazinamide (1-10%), ยากลุ่ม Statins (4-5%), Long-acting  $\beta$ -agonists (2-3%), Diuretics ( โดยเฉพาะ Potassium-sparing และ Thiazide diuretics),  $\beta$ -Blocker intrinsic sympathomimetic และ Benzodiazepines เป็นต้น

#### 1.4 แนวทางการรักษาตะคริว

โดยทั่วไปแล้วนั้นรูปแบบการรักษาตะคริวจากแนวทางของ American Academy of Neurology ปี 2010 ได้แนะนำการรักษาตะคริวไว้ 2 รูปแบบ คือการรักษาโดยไม่ใช้ยา (Non-pharmacologics treatment) และ การรักษาโดยใช้ยา (Pharmacologics treatment) ซึ่งการรักษาโดยไม่ใช้ยา (Nonpharmacologics treatment) คือ การยืดเหยียด โดยมีการศึกษาการยืดเหยียดกล้ามเนื้อเพื่อช่วยลดความถี่ของการเกิดตะคริวได้ (Level U) ซึ่งยังพบการศึกษาที่ขัดแย้งกันทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่า การยืดเหยียดมีประสิทธิภาพจริงในการลดความถี่ของการเกิดตะคริว และในส่วนของ การรักษาโดยใช้ยา(Pharmacologics treatment) พบว่า มีการใช้ quinine ในการรักษาตะคริว ซึ่งพบรายงานและการศึกษาที่สนับสนุนว่า Quinine ช่วยรักษาอาการตะคริว(Level A) แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นประจำและควรติดตามอาการข้างเคียง เนื่องจากพบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา ทำให้ในการรักษาตะคริว Quinine ถูกนำมาใช้นอกเหนือจากข้อบ่งใช้ยา (Off-label use) นอกจากนี้ยังพบการศึกษาอื่น ๆ ที่มีการใช้ยารักษาตะคริวแต่พบรายงานการใช้บ่อย ได้แก่ Naftidrofuryl, Diltiazem, และ Vitamin B complex เป็นต้น (Level C) ซึ่งอาจจะมีประสิทธิภาพที่สามารถในการรักษาตะคริวได้ นอกจากนี้มีการศึกษาการรักษาอาการตะคริวทางกล้ามเนื้อของ Hans D. Katzberg และคณะ ปี 2010 พบว่าในการรักษาตะคริวมีการศึกษาตั้งแต่ปีค.ศ. 1930 ถึงปี ค.ศ. 1940 ได้มีการนำ Quinine มาใช้ในการรักษาตะคริว ซึ่งพบว่าภายหลังจากการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration ; FDA) ได้ถอนทะเบียนการใช้ไปในข้อบ่งชี้เพื่อการรักษาตะคริวของ Quinine ในปี 2006 เนื่องจากพบว่า มีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง 665 รายงาน ที่สัมพันธ์กับการใช้ Quinine ในการรักษาตะคริว และมี

ผู้เสียชีวิตจำนวน 93 คน ทำให้ Quinine มีการรับรองสำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษา Plasmodium falciparum malaria เท่านั้น นอกจากนี้ Quinine แล้วยังมีรายงานการศึกษาการใช้ยาอื่นนอกเหนือจาก Quinine เพื่อใช้ในการรักษาตะคริวเช่น Antiepileptics, Calcium channel blockers และการเสริมวิตามินหรือเกลือแร่ เป็นต้น ในส่วนการรักษาโดยไม่ใช้ยาด้วยวิธีต่างๆ มีการศึกษาหรือหลักฐานสนับสนุนน้อย แต่มีการศึกษา Daniell HW ในปี 1979 แนะนำว่า การออกกำลังกายยืดเหยียด 3 ครั้งต่อวัน ช่วยลดการเกิดตะคริว ในทางกลับกันมีการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 191 รายของ Coppin RJ ในปี 2005 โดยเปรียบเทียบคนที่ยืดเหยียดกล้ามเนื้อ 3 ครั้งต่อวัน กับคนที่มีการออกกำลังกายส่วนขาโดยไม่มีการยืดเหยียด พบว่าไม่พบประโยชน์ของการยืดเหยียดกล้ามเนื้อในการลดความถี่ของการเกิดตะคริวตอนกลางคืน (Coppin RJ, 2005) แต่การศึกษามีข้อจำกัดที่ไม่มีการปกปิดข้อมูลผู้ป่วยและการควบคุมการออกกำลังกายของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Gravin Young ปี 2015 ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพยาที่ใช้ในการรักษาตะคริวทั้งคนทั่วไปและคนท้อง ซึ่งมักมีอาการตะคริวที่เกิดขึ้นเองและส่วนมากมักเกิดตอนกลางคืน อาจเกิดจากปัจจัยเสี่ยงเช่น การตั้งครรภ์ คนสูงอายุ การออกกำลังกาย เกลือแร่และวิตามินในร่างกาย เป็นต้น ซึ่งจากการศึกษาพบว่า Quinine ช่วยลดการเกิดตะคริวเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่เกิดอาการข้างเคียงสูง ได้แก่ Cardiac arrhythmias, Thrombocytopenia และ Severe hypersensitivity reactions เป็นต้น และไม่แนะนำให้ใช้ในคนท้องอาจเกิด Teratogenic ได้ จึงได้มีการศึกษาการใช้ยาอื่นๆ ที่อาจมีผลในการลดการเกิดตะคริวได้แก่ Analgesics, Anti-epileptic drugs, Diltiazem, Magnesium salts, Stretching exercises, Verapamil, Vitamin B6 และ Vitamin E เป็นต้น

สำหรับการรักษาภาวะตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจากตามวารสาร BC renal ปี 2017 ได้แนะนำวิธีการจัดการการเกิดตะคริวทั้งการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการรักษาโดยใช้ยา โดยการป้องกันการเกิดตะคริวในผู้ป่วยโรคไตสามารถทำได้โดยการยืดเหยียดกล้ามเนื้อทุกวันนาน 10-20 วินาที วันละ 3-5 ครั้ง ,การลุกและเดินรอบๆหากมีการนั่งหรืออยู่ในอิริยาบถใดนานๆ หากมีอาการตะคริวตอนกลางคืนควรมีการยืดเหยียดกล้ามเนื้อก่อนนอนทุกคืน อาจมีการออกกำลังกายเบาๆ เช่น จักรยานออกกำลังกาย เป็นต้น หลีกเลี่ยงการออกกำลังกายหักโหมก่อนเข้านอนจะช่วยลดการเกิดตะคริวได้ นอกจากนี้ควรห่มผ้าตอนนอนให้คลุมเท้า การดื่มน้ำเปล่ามากๆถ้าไม่มีการจำกัดน้ำ จำกัดการดื่มแอลกอฮอล์และเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน การสวมใส่รองเท้าและถุงเท้าที่สบายไม่รัดแน่นจนเกินไป ซึ่งเมื่อเกิดอาการตะคริวควรมีการยืดเหยียดและนวด ประคบร้อน อาบน้ำอุ่นหรือประคบหนาวด้วยน้ำแข็ง แต่ควรระมัดระวังในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่มีโรค Peripheral neuropathy

ในส่วนในการใช้ยาเพื่อรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังแนะนำ Vitamin E 400 units วันละ 1 ครั้ง หากใช้ Vitamin E ไม่ได้ผลแนะนำให้ใช้ยา Gabapentin ขนาด 100 mg ก่อนนอน ซึ่งประสิทธิภาพยังไม่แน่ชัด สามารถปรับเพิ่มขนาดยาได้ 100 mg ทุก 7 วัน ซึ่งขนาดยาสูงสุดปรับตามค่าการทำงานของไตและการทนต่ออาการข้างเคียงของผู้ป่วยแต่ละราย ในส่วนของยา o Quinine ควรระมัดระวังในการใช้เพื่อรักษาตะคริว เนื่องจากมีอาการข้างเคียงที่รุนแรงได้แก่ Arrhythmia, Thrombocytopenia, Hearing loss, Kidney damage, Cardiovascular problems เป็นต้น

นอกจากนี้ได้มีการศึกษาของ Dennis G. Moledinam และ Francis Perry Wilson ปี 2015 ศึกษาในรูปแบบ Narrative review ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (Pharmacologic treatments) ในการจัดการอาการตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด (CKD with hemodialysis) ซึ่งในผู้ป่วยฟอกเลือดมีความชุกในการเกิดตะคริวสูงถึง 61 % ซึ่งมีการใช้ L-carnitine ในการรักษาตะคริวที่อาจเกิดจากสาเหตุการขาดกรดอะมิโน โดยเฉพาะ L -carnitine มีการศึกษาในปี 2008 ในรูปแบบ Meta-analysis ที่รวบรวม 6 การศึกษา พบว่าการให้ L-carnitine ขนาด L-carnitine ที่ใช้คือ 2,100 -14,000 มก./สัปดาห์ และระยะเวลาในการติดตามคือ 8-24 สัปดาห์ ลดอุบัติการณ์การเกิดตะคริวได้ เปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) ค่า OR 0.3 (0.09-1, p = 0.05) และมีการให้ L -carnitine ร่วมกับวิตามินอี 200 UI ต่อวัน เปรียบเทียบกับการให้ Placebo พบว่าสามารถลดการเกิดตะคริวได้ แต่ประสิทธิภาพไม่เทียบเท่าการให้วิตามินอีตัวเดียว และไม่พบรายงานอาการข้างเคียงจากการให้ L-carnitine ขนาดสูง

การให้วิตามินอี 400 IU ต่อวัน เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก (Placebo) ในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดแล้วเกิดตะคริวพบว่า มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการใช้ Quinine (68.2% กับ 66.9%) ซึ่งต่อมาได้มีการศึกษาการให้วิตามินอีขนาด 400 IU ต่อวันร่วมกับวิตามินซีขนาด 250 mg เปรียบเทียบกับการให้วิตามินซีหรือวิตามินอีเดียวกับยาหลอก พบว่าลดการเกิดตะคริวในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 7 ,กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีร้อยละ 54, กลุ่มที่ได้รับวิตามินซีร้อยละ 61 และการกลุ่มที่ใช้วิตามินอีร่วมกับวิตามินซีร้อยละ 97 แต่การศึกษาทำในช่วงระยะเวลาสั้น

การให้ Creatine monohydrate เพื่อไปช่วยกล้ามเนื้อในกระบวนการเปลี่ยน ADP เป็น ATP ในการเติมหมู่ฟอสเฟต ซึ่งจากทฤษฎีนี้ได้มีการศึกษาแบบ Single center, Placebo controlled ในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย โดยให้ Creatine monohydrate ขนาด 12 กรัมต่อครั้ง ก่อนการฟอกเลือด พบว่าสามารถลดการเกิดตะคริวได้ แต่การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยและผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาก็ยังพบการเกิดตะคริวอยู่

ยา Quinine มีการใช้ทั้งการป้องกันและรักษาการเกิดตะคริว ซึ่งเป็นการใช้นอกเหนือข้อบ่งใช้(Off-label use) ซึ่งพบว่ามีอาการข้างเคียงที่รุนแรงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับยา เช่น Thrombocytopenic purpura, Hemolytic uremic syndrome, QT prolongation, และ Hypersensitivity reactions เป็นต้น

## 2. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Systematic reviews and network meta-analysis)

### 2.1 คำนิยาม ข้อมูลทั่วไป

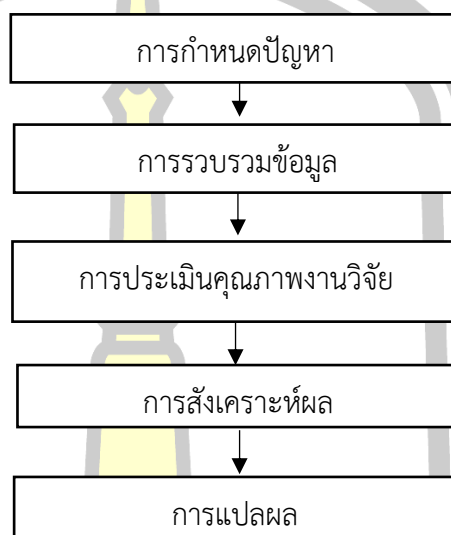
**การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review : SR)** หมายถึง การศึกษาค้นคว้า รวบรวมงานวิจัย ประเมินคุณค่างานวิจัยที่สืบค้นมา และคัดเลือกงานวิจัยที่ได้คุณภาพตามมาตรฐานเพื่อนำมาวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูล เพื่อให้ได้ข้อมูลที่เป็นปัจจุบันและสามารถนำข้อมูลไปใช้เพื่อการพิจารณาตัดสินใจได้ (อัจฉราและมัลลิกา, 2559)

ประโยชน์ของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบคือ ให้ความรู้และความเข้าใจที่สมบูรณ์และลึกซึ้งแก่ผู้วิจัยในประเด็นที่ศึกษา ทำให้แนวทางแบบแผนการวิจัย กระบวนการและขั้นตอนในการวิจัย นอกจากนี้ยังชี้ให้เห็นช่องว่างหรือความไม่สมบูรณ์ขององค์ความรู้ เพื่อนำไปตั้งประเด็นปัญหาการวิจัย และพัฒนาปรับปรุงประเด็นปัญหาวิจัยของตน ทำให้ทราบปัญหาอุปสรรคหรือข้อจำกัดที่อาจเกิดขึ้นกับการวิจัย ทำให้ทราบแหล่งที่มาของตัวแปรที่เกี่ยวข้องหรือตัวแปรที่เราศึกษาทำให้เข้าใจตัวแปรที่ทำการศึกษา นำไปสู่การแปลผลงานวิจัยและนำข้อมูลไปเป็นพื้นฐานงานวิจัยต่อไปได้ (อัจฉราและมัลลิกา, 2559)

**การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network-meta analysis)** คือ วิธีการทางสถิติที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์และรวมผลลัพธ์เชิงปริมาณที่ได้จากหลายงานวิจัยเข้าด้วยกัน โดยเปรียบเทียบผลของการศึกษาหรือทางเลือกมากกว่า 2 ทางเลือกขึ้นไป และใช้หลักการวิเคราะห์ผ่านความสัมพันธ์เชิงเครือข่ายจากงานวิจัยต่างๆ เพื่อเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ (relative treatment effect) ของทางเลือกต่างๆ โดยมีรูปแบบเป็นเครือข่ายเชื่อมต่อกันแต่ละทางเลือก (สโนชาและปิยะเมธ ,2017)

### 2.2 วิธีการดำเนินการ การทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

กระบวนการทบทวนอย่างเป็นระบบ มีขั้นตอนสำคัญทั้งสิ้น 5 ขั้นตอน ได้แก่ 1) การกำหนดปัญหา 2) การรวบรวมข้อมูล 3) การประเมินคุณภาพงานวิจัย 4) การสังเคราะห์ผล 5) การแปลผล ดังแสดงในภาพประกอบที่ 3 (อัมพร และนิคม, 2556)



ภาพประกอบที่ 3 แสดงกระบวนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

### ขั้นตอนที่ 1 การกำหนดปัญหา (Problem formulation)

ขั้นตอนการกำหนดปัญหาเป็นการแสดงขอบเขตในการทำงานให้ชัดเจนและเหมาะสม คำถามหรือปัญหาที่จะนำมาทบทวนอาจมีหลากหลาย โดยคำถามที่ดีควรมีการกำหนดรายละเอียดของปัญหาหรือสิ่งที่เราสนใจ ควรคำนึงถึงลักษณะคำถามหรือปัญหา องค์ประกอบของคำถามที่ประกอบด้วยตัวแปรที่เราสนใจ กลุ่มประชากรและผลลัพธ์ นอกจากนี้ยังคำนึงถึงผู้ที่นำผลลัพธ์จากการทบทวนไปใช้ เพื่อจะได้ประโยชน์ในการนำไปใช้จริง

### ขั้นตอนที่ 2 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เป็นการรวบรวมอย่างเป็นระบบ เพื่อสืบค้นให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนและเป็นปัจจุบัน จะต้องกำหนดแหล่งข้อมูลในการสืบค้น เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครอบคลุมข้อมูลหลักฐานที่มีการตีพิมพ์หรือที่ไม่ได้ตีพิมพ์ โดยแหล่งข้อมูลในการสืบค้น ได้แก่ สืบค้นรายงานการทบทวนอย่างมีระบบที่มีผู้ทำไว้แล้ว สืบค้นข้อมูลจากวารสาร สืบค้นจากเครือข่ายไร้สาย สืบค้นจากเอกสารอ้างอิง สืบค้นจากวารสารเฉพาะกลุ่ม เป็นต้นการกำหนดแหล่งข้อมูลในการสืบค้น ได้แก่

ก) การสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic database) ได้แก่ MEDLINE, EMBASE (Scopus), The Cochrane Controlled Trials Register, Web of science ฐานข้อมูลในประเทศไทย เช่น PHARM database, Thai National Research (TNRR), ThaiLLIS, Thai theses Database

ข) สืบค้น (Search engine) ที่มีบริการทางอินเทอร์เน็ต

ค) สืบค้นจากรายการเอกสารอ้างอิง (Reference lists of relevant articles) เป็นวิธีที่จะได้หลักฐานงานวิจัยที่ตรงประเด็น โดยเริ่มต้นการสืบค้นจากรายการเอกสารอ้างอิงของเอกสาร การติดต่อโดยตรงกับนักวิจัย (Personal communication) เหมาะสำหรับการสืบค้นงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ในที่นี้อาจรวมถึงงานวิจัยที่มีการเผยแพร่ในวงจำกัดที่เรียกว่า Gray literature ในที่นี้ได้แก่ เอกสารเย็บเล่ม (Monograph) เอกสารประกอบการประชุมและวิทยานิพนธ์

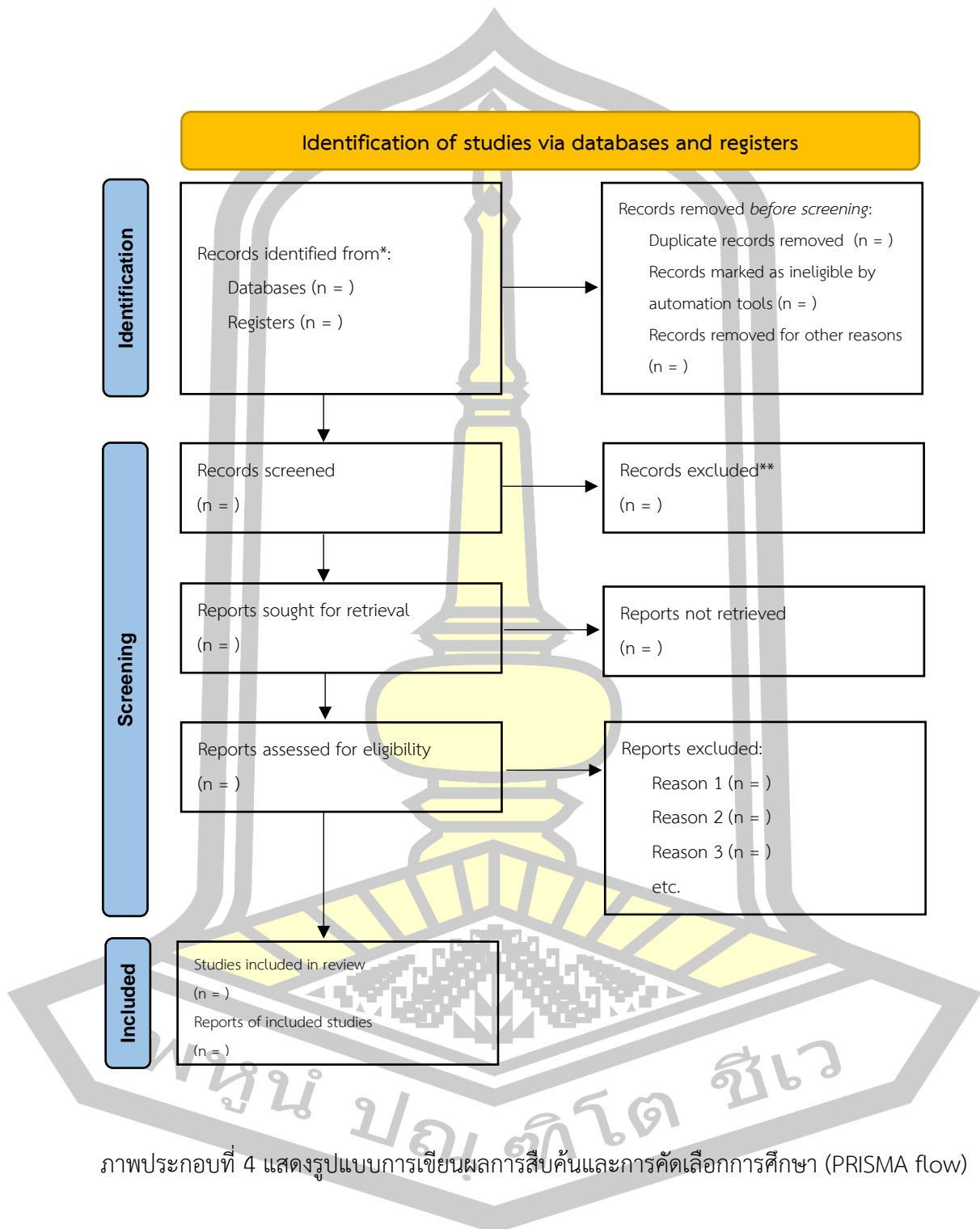
จ) การสืบค้นด้วยมือ (Hand searching) ทำได้โดยการสำรวจ และตรวจสอบชื่อรายงานวิจัย บทคัดย่อ โดยการอ่านวารสารที่เกี่ยวข้อง

### ขั้นตอนที่ 3 การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Assessing the studies)

การประเมินคุณภาพงานวิจัยมีรายละเอียดดังนี้

1. การคัดเลือกงานวิจัยเข้าร่วมการศึกษา เริ่มจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อซึ่งอาจพิจารณาจากองค์ประกอบการกำหนดคำถาม PICO 4 องค์ประกอบหลักได้แก่ ประชากรที่ศึกษา (Population) วิธีการที่สนใจในการศึกษา (Intervention) ผลลัพธ์ที่สนใจ (Outcome) หรือที่เรียกว่า PICO รวมถึงพิจารณารูปแบบการศึกษาร่วมด้วย (Research methodology) เมื่อได้ชื่อเรื่องและบทคัดย่อที่ตรงตามเกณฑ์เบื้องต้นแล้ว ให้ค้นหาเอกสารงานวิจัยฉบับเต็ม (Full paper) เพื่อนำมาพิจารณาให้ละเอียดมากขึ้น โดยการคัดเลือกเอกสารควรดำเนินการโดยผู้วิจัยอย่างน้อย 2 คน ซึ่งทำหน้าที่เป็นอิสระต่อกัน และมีการแสดงเหตุผลในการคัดเข้าและคัดออก หากมีความเห็นไม่ตรงกันจะมีการตัดสินโดยผู้ร่วมวิจัยปรึกษาและตัดสินใจร่วม (Consensus) หรือใช้ความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ (Expert opinion) มาช่วยในการตัดสิน และสรุปผลการคัดเลือกตามแนวทางของ PRISMA (PRISMA flow) (Page MJ และคณะ, ปี 2021) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 4





2. การประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย โดยจำแนกเอกสารงานวิจัยที่คัดเลือกมาแล้วตามรูปแบบวิธีการวิจัย (Study design) ซึ่งการศึกษาแต่ละรูปแบบจะใช้เครื่องมือในการประเมินคุณภาพแตกต่างกัน ซึ่งเครื่องมือจะช่วยในการประเมินตั้งแต่การออกแบบการศึกษา ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย และวิธีวิเคราะห์ผล ซึ่งการประเมินคุณภาพงานวิจัยควรดำเนินการโดยผู้วิจัยอย่างน้อย 2 คน ทำหน้าที่เป็นอิสระต่อกัน ซึ่งเครื่องมือประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัยที่ใช้ประเมินเอกสารงานวิจัยในแต่ละรูปแบบมีดังนี้

2.1 วิธีการวิจัยประเภท Systematic reviews ใช้เครื่องมือ Assessing Methodological Quality of systematic reviews (AMSTAR)

2.2 วิธีการวิจัยประเภท Randomized controlled trial (RCT) ใช้เครื่องมือ The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

2.3 วิธีการวิจัยประเภท Cohort studies ใช้เครื่องมือ Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale: Cohort study หรือ Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions: ROBINS-I

2.4 วิธีการวิจัยประเภท Case-control studies ใช้เครื่องมือ Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale: Case-control study หรือ Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions: ROBINS-I

2.5 วิธีการวิจัยประเภท Cross-sectional studies ใช้เครื่องมือ Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale: Cross-sectional study หรือ Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions: ROBINS-I

#### **ขั้นตอนที่ 4 การสังเคราะห์ข้อมูล (Data synthesis)**

เป็นการสังเคราะห์โดยใช้ข้อมูลทางสถิติเพื่อแสดงความสัมพันธ์ของข้อมูลที่มีความคล้ายคลึงกันหรือมีความต่างกันหรือการแสดงความคล้ายคลึงกันของข้อมูล

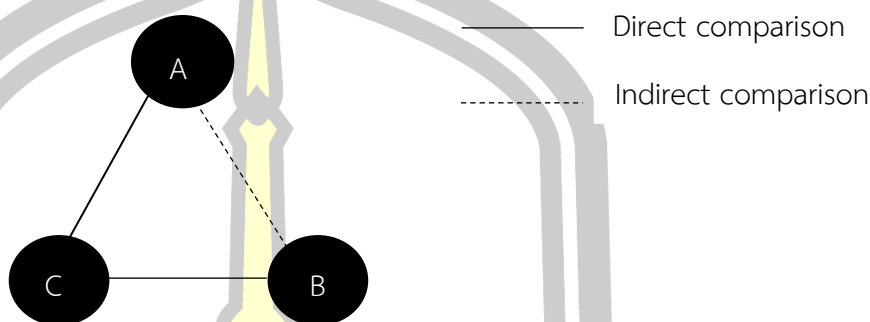
#### **ขั้นตอนที่ 5 การแปลผล (Interpretation of results)**

การนำบริบทของผลที่ได้ ไปทบทวนทั้งหมดว่า สามารถตอบคำถามงานวิจัยได้หรือไม่ และความถูกต้องเที่ยงตรง (Validity) ของการทบทวนเป็นอย่างไร ความน่าเชื่อถือมากน้อยเพียงใด ตลอดจนให้ข้อสรุป และข้อเสนอแนะ เพื่อให้ผู้อ่านรายงานการทบทวนอย่างเป็นระบบดังกล่าวนี้ สามารถนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ หรือปฏิบัติต่อไปได้

#### **ลักษณะการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)**

ก. การเปรียบเทียบลักษณะทางตรง (Direct comparison) เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของผลการศึกษาโดยตรง (Head to head)

ข. การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลทางอ้อม (Indirect comparison)เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของมาตรการที่สนใจอย่างน้อยสองมาตรการที่ไม่มีการเปรียบเทียบกันโดยตรง โดยผลลัพธ์การศึกษาเป็นหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 5



ภาพประกอบที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลทางอ้อม

การศึกษาที่มีการทดลองแบบสุ่มและการควบคุมเปรียบเทียบยา A กับยาหลอก C เปรียบเทียบยา B กับยาหลอก C แต่ไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบยา A และยา B โดยตรง ที่เป็นงานวิจัยแบบทดลองที่มีการสุ่มและการควบคุม วิธีการเปรียบเทียบผลทางอ้อมสามารถเปรียบเทียบผลของยา A กับยา B โดยการคำนวณผลสัมพัทธ์ (Relative effect) โดยเทียบกับตัวร่วม (Common comparator) ซึ่งเป็นยาหลอก C

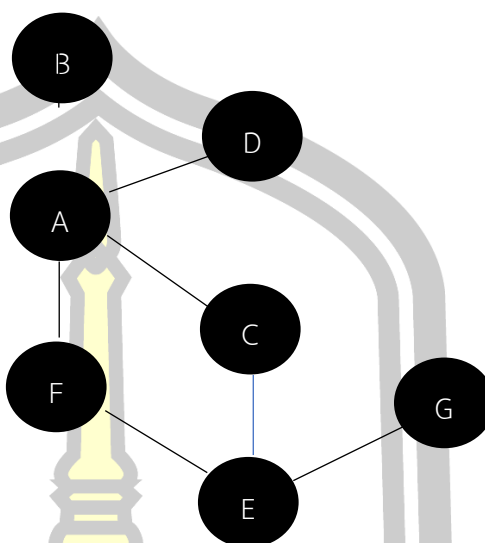
แทน ผลการศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่างยา A และยาหลอก C เป็น  $D_{AC-direct}$

ผลการศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่างยา B และยาหลอก C เป็น  $D_{BC-direct}$

ผลการศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่างยา A กับยา B ทางอ้อม เป็น  $D_{AB-indirect}$

สามารถคำนวณ  $D_{AB-indirect} = D_{AC-direct} - D_{BC-direct}$

ค. การวิเคราะห์เปรียบเทียบทางเลือกหลาย (Mixed Treatment Comparison)เป็นการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์รวมของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) เข้าด้วยกันในกรณีที่สอดคล้องกัน แต่หากไม่สอดคล้องจะใช้หลักฐานทางตรง (Direct evidence) ซึ่งทำให้ผลการเปรียบเทียบแม่นยำยิ่งขึ้น ดังแสดงในภาพประกอบที่ 6



ภาพประกอบที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบทางเลือกหลากหลาย

### การวิเคราะห์ผล (Analysis) และการแปลผลสำหรับการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis)

#### ขั้นตอนการวิเคราะห์ผล (Analysis)

1.การรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate) โดยขั้นตอนนี้เป็นการประเมินว่างานวิจัยที่คัดเลือกเข้ามานั้นสามารถรวมกันได้หรือไม่ ซึ่งหากการศึกษาสามารถรวมกันได้ก็จะเป็นขั้นตอนการรวมผล การศึกษาด้วยวิธีทางสถิติเพื่อให้ได้ผลรวมของขนาดอิทธิพลของการศึกษา (pooled effect size) (สุรศักดิ์, 2559) โดยวิธีการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (pooled estimate) มี 2 วิธี ได้แก่ Fixed-effect model และ Random-effects model

**Fixed-effect model** ใช้ในการทดสอบสถิติพบว่า งานวิจัยที่นำมารวมกันมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นวิธีการที่กำหนดว่า treatment effect มีเพียงค่าเดียวและเป็นเพียงค่าเดียวที่ทุกงานวิจัยต้องการหาคำตอบ โดย Fixed effect ประกอบด้วย 3 โมเดล ได้แก่

- Inverse variance - weighted method เป็นวิธีที่ใช้กันทั่วไป ใช้ในกรณีรวมงานวิจัยจำนวนน้อย แต่เป็นงานวิจัยที่มีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่
- Mantel-haenzel method ใช้ในการรวม odds ratio (OR) ในกรณีที่มีการรวมผลงานวิจัยจำนวนมากแต่เป็นงานวิจัยขนาดเล็ก หรือจำนวนตัวอย่างที่ศึกษาน้อย

- Peto method ใช้ในการรวบรวม odds ratio (OR) กรณีที่มีงานวิจัยจำนวนน้อย แต่เป็นงานวิจัยขนาดใหญ่ หรือจำนวนตัวอย่างที่ศึกษามาก (สาวิตรี และคณะ, 2549)

**Random-effects model** ใช้ในการทดสอบสถิติพบว่า งานวิจัยที่นำมารวบรวมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่สามารถบอกได้ว่าความแปรปรวนมาจากสาเหตุใด Random effects มีของสมมติฐานว่า งานวิจัยที่นำมารวมกันเป็นตัวอย่างการสุ่มในประชากรที่แตกต่างกัน โดยค่า Treatment effect ที่แตกต่างกันมาจากความแปรปรวนภายใน และความแปรปรวนระหว่างงานวิจัย

ในการเลือกใช้แบบจำลองสามารถเลือกใช้ได้ทั้ง Fixed-effect model หรือ Random-effects model ในการวิเคราะห์ หากผลรวมของการศึกษาและค่าความเชื่อมั่นของทั้งสองแบบจำลองไม่แตกต่างกันมาก ทำให้สามารถสรุปได้ว่าผลการศึกษามีความมั่นคงไม่ขึ้นกับการเลือกแบบจำลอง การรวมผลวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate) หากพบ Heterogeneity จะต้องหาสาเหตุ และตัดการศึกษาที่เป็นสาเหตุออกจากการวิเคราะห์ หลังจากนั้นทำการรวมผลวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate) ใหม่ โดยใช้ Fixed effect model เช่นเดิม กรณีที่ไม่สามารถหาสาเหตุของ Heterogeneity (ไม่พบความแตกต่างของการศึกษาไม่ว่าในแง่มุมใดๆ) จะใช้ Random effects model แทน (สาวิตรี และคณะ, 2549) อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ด้วย 2 โมเดลจะให้ผลลัพธ์ที่ต่างกันเสมอ ขึ้นกับลักษณะและผลลัพธ์ของการศึกษาที่รวบรวมมาวิเคราะห์ (ธีรพล, 2560)

## 2. สถิติที่ใช้ในการศึกษา (Statistical synthesis and analysis)

**ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95%(95% Confidence interval)**

ช่วงเชื่อมั่นทั้งหมดจะครอบคลุมค่า parameter อยู่ 95% (100 ช่วงเชื่อมั่นจะครอบคลุมค่าจริงของประชากร 95 ช่วงเชื่อมั่น) ถ้า 95% CI ครอบคลุม null value (1 ในกรณี ratio) จะพบว่าหากทดสอบสมมติฐานที่  $\alpha = 0.05$  โดยใช้ statistics เดียวกันทั้งการคำนวณค่าช่วงเชื่อมั่นและการทดสอบสมมติฐานจะพบว่า p-value > 0.05 ด้วย

**ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk)**

ได้แก่ Relative Risk (Risk Ratio หรือ Rate Ratio, RR) เป็นอัตราส่วนระหว่างอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ (event) ใช้ในกรณีที่มีเปรียบเทียบข้อมูลผลการรักษาจาก 2 กลุ่ม จะบอกถึงโอกาสในการเกิดเหตุการณ์กับผู้ป่วยซึ่งเป็นผลจากยาที่สนใจศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม หากมีค่าเท่ากับ 1 แสดงว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม หากมีค่ามากกว่า 1 แสดงให้เห็นถึงขนาดความสัมพันธ์เพิ่มมากขึ้น (ธีรพล, 2560)

### ค่าอัตราส่วนแถมต่อ (Odds ratio)

Odds หรือแถมต่อ คืออัตราส่วนระหว่างโอกาสที่เกิดขึ้นในเหตุการณ์ใดเหตุการณ์หนึ่ง และโอกาสที่จะไม่เกิดเหตุการณ์นั้น

แถมต่อของการสัมผัสปัจจัยในกลุ่มที่พบอาการผิดปกติ =  $A/C$

แถมต่อของการสัมผัสปัจจัยในกลุ่มที่ไม่พบอาการผิดปกติ =  $B/D$

$$\text{อัตราแถมต่อ} = \frac{A/C}{B/D} \text{ หรือ } \frac{AD}{CB}$$

ในการแปลผลค่า OR หากน้อยกว่า 1 มีความหมายดังนี้

แถมต่อของการสัมผัสปัจจัยในคนที่มีอาการผิดปกติน้อยกว่าคนที่ไม่มีอาการผิดปกติ

แถมต่อของการเกิดความผิดปกติในคนที่สัมผัสปัจจัยมากน้อยกว่าคนที่สัมผัสปัจจัย

การสัมผัสปัจจัยทำให้ลดความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติ

และหาก OR เท่ากับ 1 มีความหมายดังนี้

แถมต่อของการสัมผัสปัจจัยในคนที่มีความผิดปกติเท่ากับของคนที่ไม่มีอาการผิดปกติ

แถมต่อของการเกิดความผิดปกติในคนที่สัมผัสปัจจัยเท่ากับของคนที่ได้สัมผัสปัจจัย

การสัมผัสปัจจัยไม่ทำให้ความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติมากขึ้นหรือน้อยลง

ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสและการเกิดความผิดปกติ (ธีรพล, 2560)

### ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (Weighted mean difference, WMD)

ผลต่างค่าเฉลี่ย คือ ผลต่างระหว่างค่าเฉลี่ยในกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม ซึ่งใช้ในกรณีข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยมีการกระจายแบบปกติและงานวิจัยเหล่านั้นใช้ เครื่องมือหรือมาตรวัดเดียวกันในการวัดผล (วาสนา, 2558)

### ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ปรับเป็นค่ามาตรฐาน (Standardized mean difference, SMD)

ผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน เป็นอัตราส่วนระหว่าง ผลต่างของค่าเฉลี่ยทั้ง 2 กลุ่มและส่วนเบี่ยงมาตรฐานร่วม ของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ใช้ในกรณีที่ข้อมูลที่ได้ จากงานวิจัยมีการแจกแจงแบบปกติ แต่งานวิจัยแต่ละเรื่อง ใช้มาตรวัดแตกต่างกันในการวัดผลอย่างเดียวกันการที่จะนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบและรวมเข้าด้วยกัน จำเป็นต้องแปลงให้อยู่ในรูปของผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน ซึ่งจะให้ค่าที่ไม่มีหน่วยของการวัดมาเกี่ยวข้องกับขนาดอิทธิพล (วาสนา, 2558)

### การประเมินความต่างกันของงานวิจัย (Heterogeneity) มี 3 วิธี ได้แก่

1) Q-statistic หรือ Cochran statistic ซึ่งมีการกระจายตัวแบบ  $\chi^2$  test ที่ degree of freedom เท่า  $k-1$  ( $k$ =จำนวนงานวิจัยที่จะนำผลมารวมกัน) แล้วนำมาทดสอบ null hypothesis โดยกำหนดค่านัยสำคัญที่ 0.05

2) Percentage of inconsistency index ( $I^2$ ) ดัชนีความไม่สอดคล้องของผลการศึกษา ถ้ามากแสดงว่าไม่สอดคล้องกันมาก ดังนี้

0 - 40%	might not be important
30 - 60%	may represent moderate heterogeneity
50 - 90%	may represent substantial heterogeneity
75 - 100%	considerable heterogeneity

3) Graphically หรือการดูด้วยสายตา โดยพิจารณา Forest plot หากพบผลการศึกษาไปในทิศทางตรงกันข้ามแสดงว่าน่าจะเกิด heterogeneity (วาสนา, 2558)

### ความสอดคล้อง (Consistency)

ความสอดคล้อง (Consistency) หรือเรียกได้อีกชื่อหนึ่งว่า Coherence (Lumley, 2002) เป็นค่าแสดงความสัมพันธ์ระหว่างหลักฐานทางตรง (Direct evidence) และหลักฐานทางอ้อม (indirect evidence) เพื่อดูความเปลี่ยนแปลงภายใต้โมเดลแบบสุ่ม (Random-effect model) โดยมีการเปรียบเทียบระหว่าง B และ A C เปรียบเทียบกับ A และ C เปรียบเทียบกับ B โดยผลลัพธ์ของ B เมื่อเทียบกับ A รวมกับผลลัพธ์ของ C เทียบกับ B จะได้เท่ากับผลของ C เทียบกับ A ตามสมการ  $d^{AB} + d^{BC} = d^{AC}$  (Lumley, 2002) ความสอดคล้อง (Consistency) ถูกนำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยที่ไม่ได้ถูกนำเข้ามาศึกษาด้วย (Excluded) ซึ่งบางงานวิจัยที่ถูกคัดออกอาจมีผลต่อการศึกษา อาจนำไปสู่ข้อสรุปที่ไม่ถูกต้อง (Song et al., 2009) การคำนวณหาค่า Inconsistency factor (IF) โดยใช้สถิติ Restricted maximum likelihood (REML) เพื่อหา Inconsistency test ซึ่งผลลัพธ์รายงานด้วยค่า P-value หากค่า P-value > 0.05 แสดงว่า มีความสอดคล้องของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์ทั้งจากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (indirect evidence) ในการอภิปรายเครือข่าย (Higgins et al., 2012)

โดยการวิเคราะห์ห่อภิปรายเครือข่าย (Network meta-analysis) อาจทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์ที่ได้กับการวิเคราะห์แบบอภิปราย (Meta-analysis) ที่มีการวิเคราะห์และรายงานผลจากการเปรียบเทียบผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างตัวแทรกแซงแต่ละคู่ (Pairwise analysis) โดยทั่วไปนิยมรายงานผลด้วย Forest plot ซึ่งสามารถนำผลที่การวิเคราะห์ดังกล่าวมาเปรียบเทียบและอภิปรายผลกับผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ห่อภิปรายเครือข่าย (Network meta-

analysis) ซึ่งจะช่วยให้เห็นถึงแนวโน้มหรือทิศทางของผลลัพธ์ จากการวิเคราะห์สองรูปแบบว่าเป็นไปในแนวทางเดียวกันหรือไม่

Transitivity โดยงานวิจัยในแต่ละการศึกษาที่จะนำมาวิเคราะห์หรือปริมาณเครือข่ายนั้น ในแต่ละคู่การศึกษาที่นำมาเปรียบเทียบทางตรงควรมีความคล้ายคลึงกันเช่นในด้านรูปแบบการศึกษา ลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษา และด้านอื่นๆที่ส่งผลต่อการศึกษาไม่ว่าจะเป็นขนาดยาที่ทำการศึกษา อายุ เพศ รูปแบบการศึกษา ระยะเวลาในการติดตาม รูปแบบการวัดผลลัพธ์ เป็นต้น ซึ่งยังไม่มีวิธีการทางสถิติในการนำมาวัด transitivity แต่สามารถประเมินได้จากลักษณะของการศึกษาและผู้เข้าร่วมการศึกษามีความแตกต่างกันหรือไม่อย่างไร

### การทดสอบขนาดของอิทธิพล (Test effect size)

#### 1) การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis)

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการทราบผลกระทบของ Baseline หรือตัวแปรต่างๆ ที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ในแต่ละกลุ่มย่อยของปัจจัย ซึ่งจะช่วยให้ได้ผลการศึกษาที่มีความถูกต้องของข้อสรุปในภาพรวม และในแต่ละกลุ่มย่อยของปัจจัยที่มีอิทธิพล ทำให้ได้ข้อเสนอแนะในการนำไปใช้ได้เหมาะสม แม้ว่าในแต่ละการวิเคราะห์กลุ่มย่อยมีข้อจำกัดที่ควรระมัดระวังซึ่งมี 3 ประการ คือ  $\alpha$ -error เพิ่มขึ้น อำนาจการทดสอบลดลง และช่วงเชื่อมั่นกว้างขึ้น ดังนั้นเพื่อป้องกันปัญหาดังกล่าว ดังนั้นจึงต้องมีการวางแผนก่อนการวิเคราะห์ โดยการทบทวนวรรณกรรมเพื่อค้นหาตัวแปรที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ของงานวิจัยที่แตกต่างกัน การสุ่มตัวอย่าง และการวิเคราะห์กลุ่มย่อย การวิเคราะห์ข้อมูล และการสรุปผล (กาญจนา และศิริพร, 2550)

#### 2) การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

เป็นวิธีการตรวจสอบว่าผลรวมที่ได้จากการทำ Network meta-analysis มีความมั่นคง (Robust) มากน้อยเพียงใด ซึ่งทำได้โดยการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนด กระบวนการในการรวบรวมและสังเคราะห์ผลการวิจัย หรือเปลี่ยนแปลงข้อมูลไปในลักษณะต่างๆ แล้วทำการวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละลักษณะใหม่ จากนั้นนำผลที่ได้จากการวิเคราะห์ใหม่เปรียบเทียบกับผลที่ได้ในตอนแรกว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ วิธีการนี้จะบอกได้ว่าข้อสรุปที่ได้มีความมั่นคงเพียงใด หากผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างกัน แสดงว่าลักษณะของตัวแปรที่เปลี่ยนไปนั้นไม่มีผลกระทบต่อผลของ Network meta-analysis ที่วิเคราะห์ได้ เช่น ถ้าวรรณการวิจัยที่ได้จากการศึกษาแบบ Open-label study จะทำให้ผลการวิเคราะห์เปลี่ยนแปลงหรือไม่ (สาวิตรี และคณะ, 2549)

### การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการรวบรวมวรรณกรรม อาจจะมีการประเมินเพื่อให้มั่นใจว่าได้ค้นพบวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องได้ครบถ้วน โดยการทำ Funnel plot ซึ่งเป็น Scatter gram แสดงความสัมพันธ์ของขนาด



ของการศึกษาเกี่ยวกับค่า Risk ratio โดยมีหลักการว่า การศึกษาขนาดใหญ่ย่อมได้ค่า Risk ratio ที่ใกล้เคียงความจริงในขณะที่การศึกษาขนาดเล็กหลายอันจะได้ค่า Risk ratio ที่มากกว่าหรือน้อยกว่าความจริงกระจายอยู่ทางด้านล่างของกราฟ ดังนั้นเมื่อมีการศึกษาหลายชิ้นกราฟแสดงความสัมพันธ์ของขนาดการศึกษากับค่า Risk ratio จะเป็นรูปกรวยคว่ำแต่หากไม่ได้รูปกรวยคว่ำ ก็แสดงว่าอาจจะมีปัญหาเรื่องความลำเอียงในการตีพิมพ์ว่ามีแต่เฉพาะรายงานที่ได้ผลบวกเท่านั้นหรือไม่

### การแปลผลและรายงานผล (Interpretation of results)

การรายงานและแปลผลที่ได้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ซึ่งแสดงผลลัพธ์ออกมาเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆ ที่สนใจของแต่ละคู่เปรียบเทียบ เช่น Odds ratio (OR), Risk ratio (RR), Mean difference และ 95% CI เป็นต้น และการจัดลำดับของทางเลือกต่างๆ ที่สนใจ ซึ่งมีรูปแบบในการรายงานผลการการศึกษาที่อาจพบได้ในงานวิจัยการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ดังนี้

1. **Network graph** แสดงการเปรียบเทียบทางเลือกที่สนใจทั้งหมด โดยใช้รูปแบบเครือข่ายของทางเลือกที่มีอยู่จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) เชื่อมต่อกัน แล้วนำเสนอและสรุปอยู่ในกราฟเดียวกัน ช่วยให้ผู้อ่านประเมินโครงสร้างของหลักฐานที่มีอยู่ได้ง่ายยิ่งขึ้น

2. **การวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิม** แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบดั้งเดิมของแต่ละคู่เปรียบเทียบ ซึ่งเป็นผลที่ได้จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) อาจแสดงผลในรูปแบบของตาราง โดยสรุปเป็นผลการศึกษาเปรียบเทียบของทางเลือกที่สนใจ อาจจจะรายงานผลการศึกษาเป็นข้อมูลตัวเลขต่อเนื่อง (Continuous outcome) หรือข้อมูลผลการศึกษาที่เป็นไปได้สองทาง (Binary outcome)

3. **League table** แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายในรูปแบบของตาราง แสดงเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆ ที่สนใจของแต่ละคู่เปรียบเทียบได้แสดงไว้ทุกคู่เปรียบเทียบ

4. **Forest plot** แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายด้วยกราฟ การแสดงผลนี้จะไม่เหมาะสมกับเครือข่ายที่มีทางเลือกจำนวนมากแต่อาจจะนำมาใช้ได้ในกรณีต้องการแสดงการวิเคราะห์เปรียบเทียบย่อย (Subset) ของการเปรียบเทียบ

5. **Rankograms** แสดงผลสรุปการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆ ด้วยการจัดลำดับความน่าจะเป็นว่าทางเลือกใด ที่น่าจะเป็นลำดับแรกหรือลำดับที่เท่าไรในตัวเปรียบเทียบทั้งหมดที่ทำการวิเคราะห์ โดยใช้ตารางหรือแผนภาพแสดงผลการจัดลำดับ

6. **SUCRA** แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟที่มีการเปรียบเทียบระหว่างผลของยาแต่ละชนิดในแต่ละกราฟ โดยแกน X แทนด้วยเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่ดีที่สุด (Cumulative Probability) และแกน Y แทนด้วยช่วงอันดับ (Rank of Best-Worst) โดยผลลัพธ์

ของยาพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูงในช่วงต้นของกราฟ (Rank best) ซึ่งแสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูง และความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกับกับค่า pbest (Probability of being best) ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลที่ดีที่สุด ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มความชัดเจนของผลลัพธ์ให้มากยิ่งขึ้น

### 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

Panadero และคณะ (ปี 1980) การทำการศึกษาระบบ Clinical trial ในผู้ป่วยไตที่ทำ Hemodialysis 3 ครั้งต่อสัปดาห์จำนวน 21 ราย โดยเปรียบเทียบการให้ Quinine ขนาด 300 mg ต่อวัน กับการให้ยาหลอก โดยติดตามเป็นเวลา 16 สัปดาห์ พบว่า การได้รับ Quinine ขนาด 300 mg ต่อวันก่อนได้รับการฟอกเลือด พบว่า Quinine สามารถลดความถี่ของการเกิดตะคริวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.005$ ) โดยระหว่างที่ทำการศึกษาได้มีการติดตามอาการข้างเคียงจากการใช้ยา Quinine เช่น ค่าการทำงานของตับ ความผิดปกติของตา คลื่นหัวใจ และการได้ยิน เป็นต้น ไม่พบรายงานอาการข้างเคียง

Roca AO ปี 1992 มีการศึกษารูปแบบ Randomized Controlled Trial ในผู้ป่วย CKD with Hemodialysis จำนวน 40 รายที่มีประวัติการเกิดตะคริว โดยศึกษาความถี่และความรุนแรงของการเกิดตะคริว การให้ยา Quinine ขนาด 325 mg, Vitamin E 400 IU ต่อวัน เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกแก่ผู้ป่วย ติดตามระยะเวลา 8 สัปดาห์ ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาจนสิ้นสุดการศึกษาทั้งสิ้น 29 ราย มีผู้เข้าร่วม 16 รายที่ได้รับ Quinine และ 13 ราย ที่ได้รับ Vitamin E โดยช่วง Washout จะได้รับ Placebo พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Quinine มีค่าเฉลี่ยการเกิดตะคริว 10.4 ครั้งต่อเดือน และในกลุ่มที่ได้รับ Vitamin E มีค่าเฉลี่ยการเกิดตะคริว 10.9 ครั้งต่อเดือน ซึ่งการเกิดตะคริวลดลง 3.3 และ 3.6 ตามลำดับ ( $p < 0.0005$ ) เมื่อมีการวัดผลความรุนแรงของการเกิดตะคริวในระยะเวลา 2 เดือน โดยใช้ Severity of pain index score พบว่าความรุนแรงของการเกิดตะคริวทั้งสองกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการลดความถี่และความรุนแรงในการเกิดตะคริวของ Quinine กับ Vitamin E ไม่แตกต่างกัน สามารถลดการเกิดตะคริวได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก แต่ต้องระมัดระวังอาการข้างเคียงจากการใช้ Quinine จึงแนะนำให้มีการใช้ Vitamin E เป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือด

Serrao M และคณะ ปี 2000 ได้ทำการศึกษา Open-label trial ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของยา Gabapentin ที่ใช้ในการลดการเกิดตะคริว ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังจำนวน 30 รายที่มีอาการเกิดตะคริว  $> 5$  ครั้งต่อสัปดาห์ ซึ่งในสองสัปดาห์แรกผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับ

gabapentin ขนาด 600 mg ต่อวัน ซึ่งมีการปรับขนาดยาโดยค่าเฉลี่ยขนาดยาต่อวันคือ Gabapentin  $892 \pm 180$  mg พบว่าหลังจากรักษาประมาณ 1-2 เดือนยังพบผู้ที่มีอาการตะคริว 2-3 ครั้งหลังจากได้รับการรักษา 3 เดือน และไม่พบการเกิดตะคริวในผู้เข้าร่วมการศึกษาเมื่อใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 เดือน และเมื่อนำ The cramps threshold frequency (CTF) มาวัดผลอาการทางระบบประสาทก่อน ระหว่างและหลังการใช้ยา พบว่า Gabapentin ลดความรุนแรงของการเกิดตะคริวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Khajehdehi P. และคณะ ปี 2001 ทำการศึกษารูปแบบ Randomized, Double blind, Placebo controlled trial โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยไตที่ทำการ Hemodialysis จำนวน 60 ราย แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 15 คน คือ กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีขนาด 400 unit, กลุ่มที่ได้รับวิตามินซีขนาด 100 mg, กลุ่มที่ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับวิตามินซีร่วมกับวิตามินอีร่วมกัน โดยได้รับการติดตามเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ซึ่งผลลัพธ์การติดตามความถี่และความรุนแรงของการเกิดตะคริว (The intensity of cramp) พบว่าการให้ vitamin E 400 units ร่วมกับ vitamin C 100 mg ต่อวัน มีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ vitamin E , vitamin C และ placebo โดยการลดการเกิดตะคริวได้ 97 % ,54% ,61% และ 7% ตามลำดับ และไม่พบรายงานการเกิดอาการข้างเคียงระหว่างทำการศึกษานี้

Toru Hyodo และคณะ ปี 2006 ได้ทำการศึกษารูปแบบ Clinical trial ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เกิดตะคริวระหว่างการฟอกเลือดจำนวน 23 ราย เป็นเพศชายจำนวน 10 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย  $57.2 \pm 9.0$  ปี โดยให้ผู้ป่วยรับประทาน Shakuyaku-kanzo รูปแบบ Granule ซึ่งมีส่วนผสมของสมุนไพรชะเอมเทศปริมาณ 2.5 กรัม หลังติดตามโดยการจดบันทึกการเกิดตะคริวเป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่ามีเพียงผู้เข้าร่วมการศึกษาเพียง 3 รายที่ไม่พบการเกิดตะคริวระหว่างที่ได้รับยา และมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 3 รายที่พบว่าหลังรับประทานยา มีอาการตะคริวเพิ่มมากขึ้นจาก 2-3 ครั้งต่อเดือนเป็น 2.5-3 ครั้งต่อเดือน อย่างไรก็ตามไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างทำการศึกษา

Lynch KE และคณะ ปี 2008 เป็นการศึกษาวิเคราะห์เชิงอภิมาน ที่คัดเลือกการศึกษาแบบ Randomized controlled trial จำนวน 6 การศึกษา ที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ L-Carnitine ในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด โดยจาก 6 การศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 167 ราย พบว่า มีเพียง 1 การศึกษาที่แสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้ L-carnitine แต่อีก 5 การศึกษาพบว่า การได้รับ L-carnitine ไม่มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดตะคริวเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

El-Hennawy AS และ Zaib S. ปี 2010 ได้ทำการศึกษารูปแบบ Controlled trial ในผู้ป่วยฟอกเลือดจำนวน 19 ราย ซึ่งได้รับ vitamin E 400 units ต่อวัน ติดตามเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยมีการวัดความถี่ของการเกิดตะคริวระหว่างได้รับวิตามินอีและเมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่าวิตามินอีช่วยลดจำนวนการเกิดตะคริว จากจำนวนค่าเฉลี่ยการเกิดตะคริว 6.4 ครั้งต่อสัปดาห์เป็น 2.4 ครั้งต่อสัปดาห์ ลดการเกิดตะคริวถึง 68.3% และไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างทำการศึกษานี้

Patrick G. Lynch และคณะ ปี 2014 ทำการศึกษาความรุนแรงและความถี่ของการเกิดตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด จำนวน 62 ราย โดยผู้ป่วยไตวายที่ทำการฟอกเลือดโดยได้รับ Magnesium ขนาด 0.75 mEq/L (0.375 mmol/L) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Magnesium ขนาด 1.0 mEq/L (0.50 mmol/L) ติดตามนาน 6 เดือน พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ Magnesium ขนาด 1.0 mEq/L (0.50 mmol/L) เมื่อเปรียบเทียบกับ Magnesium ขนาด 0.75 mEq/L (0.375 mmol/L) จำนวนผู้ป่วยที่เกิดตะคริวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (56 % VS 77 %,  $P = 0.02$ ) โดยอาการข้างเคียงที่พบไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และมีการวัดระดับความรุนแรงของการเกิดตะคริว (Severity score of muscle cramps) โดยวัดเป็นระดับ 1-10 โดยคะแนน 10 จะมีค่าความรุนแรงมาก ซึ่งพบว่าค่า Mean  $\pm$  SD ของ severity score ลดลง 23% ในกลุ่มที่ได้รับ Magnesium ขนาด 0.75 mEq/L เมื่อการเกิดตะคริวลดลง ทำให้เพิ่มความร่วมมือในการรักษาด้วยวิธีการฟอกเลือด

Mousavi SSB และคณะ ปี 2015 ศึกษาในผู้ป่วยไตฟอกเลือดจำนวน 19 ราย ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของการได้รับยา gabapentin ขนาด 300 mg ก่อนทำ dialysis 5 นาที เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่า Gabapentin สามารถลดการเกิดตะคริวและลดความรุนแรงของการเกิดตะคริวที่เกิดระหว่างการฟอกเลือดได้ โดยไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

Mastnardo D. และคณะ ปี 2016 ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือดจำนวน 26 รายในผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดตะคริว ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการนัดระยะเวลา 20 นาที จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ กับการดูแลตามมาตรฐาน พบว่ากลุ่มที่ได้รับการนัดพบการเกิดตะคริวลดลง 1.3 ครั้งต่อสัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ลดลงเพียง 0.2 ครั้งต่อสัปดาห์ ( $p = 0.005$ ) และรายงานการเกิดตะคริวระหว่างล้างไตลดลง 0.8 ครั้งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ลดลงเพียง 0.4 ครั้ง ( $p = 0.44$ )

Shyla Isaac และ Divia Acha Jacob ปี 2016 ได้ทำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิผลของการยืดเหยียดออกกำลังกายก่อนทำการฟอกเลือดเพื่อลดการเกิดตะคริว โดยศึกษาในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายประเทศอินเดียจำนวน 60 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับการทดลองเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่า การยืดเหยียดออกกำลังกายสามารถบรรเทาอาการตะคริวในผู้ป่วยฟอกเลือดได้

Manoj Panchiri และคณะ ปี 2017 เป็นการศึกษาเชิงปริมาณศึกษาในผู้ป่วย 60 ราย ที่ทำการฟอกเลือด โดยมีการศึกษาก่อนและหลังได้รับการการออกกำลังกายยืดเหยียดเพื่อลดตะคริวที่กล้ามเนื้อท้องและน่องระหว่างที่ทำการฟอกเลือด โดยประยุกต์เครื่องมือ Penn's Spasm Frequency Scale มาใช้ในการเก็บข้อมูล ในผู้ที่มีอาการตะคริวกล้ามเนื้อระดับปานกลางและรุนแรงหลังได้รับการทดลองการออกกำลังกาย พบว่าผู้ป่วยยังมีการเกิดตะคริวระดับรุนแรงพบร้อยละ 1.7 ระดับเล็กน้อยพบร้อยละ 8.3 และผู้ที่ไม่เกิดตะคริวเลยร้อยละ 1.7 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการออกกำลังกายแบบยืดเหยียดช่วยลดการเกิดตะคริวกล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด

Vimala ปี 2018 ได้ศึกษาการลดระดับการเกิดตะคริวทางกล้ามเนื้อในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีอาการตะคริวระหว่างการฟอกเลือด โดยทำการศึกษาการออกกำลังกายสามารถลดการเกิดตะคริวได้หรือไม่ ในผู้ป่วยจำนวน 30 ราย ติดตามผู้ป่วย 4 สัปดาห์ โดยกำหนดระดับคะแนนในการติดตามการเกิดตะคริว (Muscle cramps score 0 - 13) โดยผู้เข้าร่วมการศึกษามากเป็นเพศชาย (66.7%) ช่วงอายุประมาณ 51-60 ปี ซึ่งการศึกษาพบว่า การออกกำลังกายสามารถลดการเกิดตะคริวและทำให้อาการตะคริวในผู้ป่วยฟอกเลือดดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$  value < 0.00001)

จากแนวทางการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังซึ่งมีการตีพิมพ์ในวารสาร BC renal agency ปี 2017 ได้แนะนำแนวทางการป้องกันและรักษาตะคริวทั้งการใช้ยาและไม่ใช้ยาโดยการรักษาโดยไม่ใช้ยาแนะนำให้เมื่อเกิดอาการตะคริวให้ยืดเหยียด กล้ามเนื้อ การนวดและมีการออกกำลังกายเพื่อช่วยลดการเกิดตะคริว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการออกกำลังกายเพื่อช่วยลดความถี่และความรุนแรงในการเกิดตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด มีการศึกษาแบบ Randomized Controlled Trial ของ Mastnardo D และคณะ ปี 2016 ที่ทำการทดลองในผู้ป่วยจำนวน 26 ราย ได้รับการนวด 20 นาที 3 ครั้งต่อสัปดาห์ สามารถลดความถี่ในการเกิดตะคริวได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ( $p=0.005$ ) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการยืดเหยียดออกกำลังกายกับผลการลดการเกิดตะคริว ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย ในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือด จากการศึกษาของ Shyla Isaac , Divia Acha Jacob ปี 2016 , Manoj Panchiri และคณะ ปี 2017 และ Vimala ปี 2018 ซึ่งการศึกษาสอดคล้องกัน พบว่าการออกกำลังกายยืดเหยียด ช่วยลดการเกิดตะคริวและลดความรุนแรงในการเกิดตะคริวได้ แต่เนื่องจากการศึกษานี้ ทำในผู้ป่วยจำนวนน้อยรายและไม่มีการปกปิดผู้ป่วยและอาจให้เกิดอคติต่อการศึกษานี้ได้

การใช้ยาในการรักษาตะคริวตามแนวทางการรักษาตะคริวจาก BC renal agency ปี 2017 แนะนำให้มีการใช้ Vitamin E 400 unit เป็นทางเลือกแรก หากในผู้ป่วยที่ใช้ Vitamin E ไม่ได้ผล แนะนำให้ใช้ยา Gabapentin โดยขนาดยาเริ่มต้น 100 mg ต่อวัน ค่อยปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นหากผู้ป่วยสามารถทนยาได้และปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตร่วมด้วย และตัวยา Quinine ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาตะคริวแต่เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ทำให้ไม่ถูกนำมาใช้ในข้อบ่งชี้ในการรักษาตะคริว ซึ่งพบการศึกษาที่สอดคล้องกันของ Panadero และคณะ ปี 1980 ที่ศึกษาประสิทธิภาพ Quinine ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยทั่วไปที่เกิดตะคริว และได้มีการทำการศึกษาต่อในผู้ป่วยกลุ่มไตวายเรื้อรังที่รับการฟอกเลือดพบว่า การใช้ Quinine ขนาด 300-325 mg มีประสิทธิภาพในการลดความถี่ของการเกิดตะคริวและทั้งสองการศึกษา แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกแรก เนื่องจากยามีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง ดังนั้นในปัจจุบัน ยา quinine จึงมีข้อบ่งชี้ในการรักษาการติดเชื้อมาลาเรียเท่านั้น การนำมาใช้รักษาตะคริวจึงเป็นยานอกข้อบ่งชี้ (off – label use) ต้องมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์และพิจารณาภาวะโรคร่วมของผู้ป่วยก่อนใช้ยา และสอดคล้องกับการศึกษาของ Roca AO ปี 1992 ที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา Quinine ขนาด 300 mg และ Vitamin E 400 unit เปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า Quinine และ Vitamin E มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดตะคริวได้ไม่แตกต่างกัน แต่แนะนำให้ใช้ Vitamin E เป็นทางเลือกแรกเนื่องจากพบอาการข้างเคียงน้อยกว่า Quinine และสอดคล้องกับการศึกษาของ El-Hennawy AS และ Zaib S ปี 2010 ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดจำนวน 19 ราย พบว่าการให้ Vitamin E ขนาด 400 unit ต่อวัน ลดความถี่ในการเกิดตะคริว โดยไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมของ Khajehdehi P และคณะ ในปี 2001 ที่ทำการศึกษาแบบ Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial ในผู้ป่วยที่รับการฟอกเลือด ศึกษาถึงประสิทธิภาพการให้ Vitamin E 400 unit ใช้ร่วมกับ Vitamin C ขนาด 250 mg ต่อวัน พบว่าการให้ Vitamin E ร่วมกับ Vitamin C มีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ Vitamin E หรือ Vitamin C เดี่ยว เมื่อเทียบกับยาหลอกและสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด

นอกจากนี้มีการศึกษาที่สนับสนุนการใช้ยา Gabapentin ของ Serrao M และคณะ ปี 2000 ที่ศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่ายา Gabapentin มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดตะคริวได้มากกว่า 50 % โดยค่าเฉลี่ยขนาดยา Gabapentin ต่อวันคือ  $892 \pm 180$  mg สอดคล้องกับการศึกษาของ Mousavi SSB และคณะ ปี 2015 ได้ศึกษาในผู้ป่วยพบว่า Gabapentin 300 mg ก่อนนอนสามารถลดการเกิดตะคริวและลดความรุนแรงของการเกิดตะคริวที่เกิดระหว่างการฟอกเลือดได้ โดยไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการศึกษา

นอกจากนี้ในส่วนของแร่ธาตุแมกนีเซียมที่เป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่สามารถทำให้เกิดตะคริวได้ในผู้ป่วยที่มีระดับแมกนีเซียมต่ำ จึงมีการศึกษาของ Patrick G. Lynch และคณะ ในปี 2014 ถึงการใช้ Magnesium sulphate ที่ความเข้มข้นแตกต่างกันในผู้ป่วยไตวายที่ทำการฟอกเลือดเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการได้รับ Magnesium รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่แตกต่างกันในการรักษาตะคริว ระหว่างที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับ Magnesium ขนาด 0.75 mEq/L (0.375 mmol/L) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Magnesium ขนาด 1.0 mEq/L (0.50 mmol/L) พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่เกิดตะคริวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับ Magnesium ขนาด 1.0 meq/L (0.50 mmol/L) (56% กับ 77%) โดยอาการข้างเคียงที่พบไม่แตกต่างกันในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ยังลดความรุนแรงในการเกิดตะคริวระหว่างฟอก ทำให้อาการตะคริวไม่รบกวนผู้ป่วยขณะฟอกเลือด ดังนั้นในรายที่เกิดอาการทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากสาเหตุการขาดแร่ธาตุแมกนีเซียม จึงสามารถให้แมกนีเซียมรูปแบบยาฉีดเพื่อแก้ไขต้นเหตุที่ทำให้เกิดอาการทางกล้ามเนื้อ

การศึกษา Meta-analysis ของ Lynch KE และคณะปี 2008 สนใจถึงประโยชน์ของการใช้ L-carnitine แต่พบว่าให้ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันโดย 5 การศึกษาพบว่า การได้รับ L-carnitine ไม่มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดตะคริวเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก มีเพียง 1 การศึกษาที่เห็นว่า L-carnitine มีประโยชน์ในการลดการเกิดตะคริว ซึ่งทำให้ข้อมูลประสิทธิภาพการใช้ L-carnitine ในการรักษาตะคริวกล้ามเนื้อยังไม่ชัดเจน และนอกจากนี้ยังพบการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือด ซึ่งมีการใช้ Shakuyaku-kanzo รูปแบบ granule ติดตามระยะเวลา 3 เดือนโดยมีเพียงผู้เข้าร่วมการศึกษาเพียง 3 รายเท่านั้น ที่ไม่พบอาการตะคริวระหว่างได้รับยา

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการจัดการและรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีหลากหลายและบางการศึกษายังไม่ชัดเจน ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังรูปแบบที่ใช้ในการรักษาตะคริวยังมีการศึกษาที่น้อยและบางการศึกษาไม่มีการปกปิดข้อมูลผู้ป่วยทำให้เกิดอคติต่อผลการศึกษาได้ การศึกษาส่วนใหญ่ศึกษาในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่รับการฟอกเลือด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่มาก ระยะเวลาในการติดตามอาการและประสิทธิภาพแตกต่างกันในแต่ละการศึกษบางการศึกษามีการติดตามอาการผู้ป่วยเพียง 5 วัน บางการศึกษาติดตามอาการนานถึง 6 เดือนซึ่งอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลได้ เกิดจากข้อจำกัดของภาวะโรคและกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ในส่วนการวัดผลในแต่ละการศึกษาจะมีส่วนที่คล้ายคลึงกันในเรื่องการติดตามผลลัพธ์ทางด้านความถี่ (Frequency) ที่ส่วนมากใช้การจดบันทึกจำนวนครั้งของการเกิดตะคริวเก็บข้อมูลเป็นตัวเลขจำนวนครั้งต่อวันหรือต่อสัปดาห์โดยวัดผลลัพธ์ต่อคนหรือต่อจำนวนครั้งการทำ Dialysis ในส่วนการวัดผล

ผลลัพธ์ในการช่วยลดความรุนแรง (Severity) พบว่ามีการใช้เครื่องมือในการวัดที่แตกต่างกัน ได้แก่ Penn's Spasm Frequency Scale 1 การศึกษา, the severity of pain index 1 การศึกษา, the Cramps Threshold Frequency (CTF) 1 การศึกษา, Cramp intensity score (Scale1-6) 2 การศึกษา, Pain Inventory Scale (score 1- 10) 1 การศึกษา และ the severity of cramp score 1 การศึกษา ซึ่งสามารถประเมิน neurophysiological outcome โดยใช้เครื่องมือ the Cramps Threshold Frequency (CTF) มาวัดผลลัพธ์และ Cramp intensity score (Scale1-6) มาใช้ประเมินความรุนแรงที่จำเพาะกับการเกิดอาการตะคริวทางกล้ามเนื้อได้ และจากข้อจำกัดและจุดแข็งของแต่ละการศึกษาอาจนำไปสู่การพัฒนาการศึกษาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องในอนาคตต่อไป

ดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายจึงเป็นสิ่งที่สำคัญและมีประโยชน์ เมื่อนำรายงานแต่ละการศึกษามาพิจารณาอย่างเป็นระบบ ทำให้สามารถเลือกยาหรือวิธีการจัดการที่เหมาะสมสำหรับการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเพื่อให้ได้วิธีที่มีประสิทธิภาพและเกิดความปลอดภัย





## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 1. รูปแบบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัยเป็นแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) โดยรวบรวมจากการศึกษาที่เป็น การศึกษารูปแบบ Randomized controlled trial, Clinical controlled trial และ Controlled trial ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิศัคย์และความปลอดภัยในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ทั้ง งานวิจัยที่ตีพิมพ์และไม่ได้ตีพิมพ์ โดยไม่จำกัดภาษาและช่วงเวลาที่ทำการศึกษา สืบค้นจากฐานข้อมูล อิเล็กทรอนิกส์ที่มีความน่าเชื่อถือ ซึ่งขั้นตอนการวิจัยเป็นไปตามแบบแผนของ Cochrane hand book tool และการรายงานผลการศึกษาและขั้นตอนในการสืบค้นเป็นไปตามแนวทางของ PRISMA flowchart 2020 ช่วงเวลาในการสืบค้น คือ ตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2023

#### 2. ประชากร

รายงานการวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิศัคย์และความปลอดภัยในการรักษาตะคริวใน ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ในรูปแบบ Randomized controlled trial, Clinical controlled trial และ Controlled trial ทั้งงานวิจัยที่ตีพิมพ์และไม่ได้ตีพิมพ์ ไม่จำกัดภาษา ซึ่งงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์ใน การศึกษานี้จะ หมายถึง ฐานข้อมูลการลงทะเบียนงานวิจัยแบบทดลองทางคลินิก (Trial registers)

#### 3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลรายละเอียดงานวิจัย ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

- 1) ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ ชื่องานวิจัย ชื่อผู้วิจัย สถาบันและประเทศที่ทำ การวิจัย ปีที่พิมพ์
- 2) ข้อมูลเกี่ยวกับประชากรที่ทำการศึกษา ได้แก่ จำนวนประชากรในแต่ละกลุ่ม สัดส่วน เพศ อายุเฉลี่ย โรคประจำตัว โรคร่วม
- 3) ข้อมูลด้านมาตรการในงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบการศึกษา ชนิดยา ขนาดยา วิธีให้ยา ระยะเวลาการให้ยา ทั้งในกลุ่มเปรียบเทียบและกลุ่มทดลอง

4) ข้อมูลด้านผลลัพธ์การศึกษา ได้แก่ วิธีการประเมินผลลัพธ์ ระยะเวลาในการประเมินผล ทั้งผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง โดยบันทึกผลเป็นจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์แต่ละอย่าง รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษา และการถอนตัวจากการศึกษา

5) ข้อมูลผลการประเมินคุณภาพของแต่ละงานวิจัยตาม Risk of bias 2.0 tool กรณีการศึกษาแบบ Randomized controlled trial หรือ ROBINS - I หากเป็นการศึกษาแบบ Non - RCT

#### แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย

แบบประเมินคุณภาพตาม Risk of bias 2.0 tool (ROB)

แบบประเมินคุณภาพตาม ROBINS - I

### 4. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

#### 4.1 การสืบค้นวรรณกรรม

แหล่งที่ใช้การสืบค้นงานวิจัยในครั้งนี้ ได้แก่

1. สืบค้นจากฐานข้อมูล(Database) ของต่างประเทศ 5 ฐานข้อมูลประกอบด้วย PubMed, Cochrane Library, Web of science, , Springer, American academic of neurology (AAN)

2. สืบค้นจากข้อมูลการลงทะเบียนงานวิจัยแบบทดลองทางคลินิก (Trial register) ประกอบด้วย metaRegister of Controlled Trials, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, World Health Organization International Clinical Trials Registry platform, EU Clinical Trials Register

3. ฐานข้อมูลในประเทศไทย เช่น PHARM database, Thai National Research (TNRR), ThaiLIS, Thai theses Database

#### 4.2 คำสืบค้น

ดัชนีค้นหาและคำสำคัญ (search index or key words) โดยการค้นหายึดตามแนวของ PICO ในการกำหนดแนวคำถาม เพื่อให้กำหนดคำสืบค้นให้ครอบคลุมมากที่สุดและสามารถสืบค้นการศึกษาให้ได้มากที่สุด ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การคัดเข้าร่วมการศึกษา

หัวข้อ	เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการศึกษา
กลุ่มประชากรหรือผู้ป่วยที่สนใจ (P: Population or Patient)	การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทุกระยะ ทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดและไม่ได้ฟอกเลือด หรือผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางหน้าท้อง
รักษาหรือจัดการ (I: Intervention)	การรักษาหรือการจัดการด้วยยา หรือไม่ใช้ยา หรือการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ รวมถึงสมุนไพร และวิตามินอาหารเสริม (All intervention : Pharmacotherapy and Non-pharmacotherapy treatment)
กลุ่มเปรียบเทียบ (C: Comparison group)	การศึกษาต้องเป็นการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม เช่น ระหว่างยากับยา หรือ ยา กับยาหลอก (placebo) หรือทางเลือกอื่นๆ เป็นต้น
ผลลัพธ์ (O: Outcome of interest)	ผลลัพธ์ที่มีประเมนประสิทธิศัคย์และความปลอดภัย
รูปแบบการศึกษา (S: Study design)	การศึกษารูปแบบ Clinical controlled trial, Controlled trial



การใช้คำเชื่อมในหัวข้อเดียวกันด้วย OR เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ครอบคลุมมากที่สุด และใช้คำเชื่อมระหว่างหัวข้อที่ต่างกันด้วย AND เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่จำเพาะเจาะจงมากขึ้น โดยรูปแบบการใช้คำสำคัญในสืบค้น จะแตกต่างกันในการสืบค้นจากฐานข้อมูลแต่ละแหล่ง ซึ่งสรุปรูปแบบการสืบค้นเบื้องต้นได้ดังนี้

P (Participant)	kidney disease OR kidney failure OR CKD OR chronic kidney disease OR renal failure OR Hemodialysis OR CAPD OR peritoneal dialysis OR HD OR Dialysis  AND Muscle cramps OR muscle cramp OR cramping OR cramp OR cramps
AND	
I (Intervention)	- quinine OR quinine sulfate OR quinine base OR quinine bisulfate OR quinine dihydrochloride OR quinine gluconate OR quinine hydrochloride OR quinine sulfate dihydrate -gabapentin OR 1-(Aminomethyl)-cyclohexaneacetic acid -vitamin E OR Tocopherol -vitamin C OR l-ascorbic acid OR ascorbic acid -creatine monohydrate OR creatine -carnitine OR L-carnitine OR acetyl L-carnitine - magnesium - Licorice OR Glycyrrhiza OR Shao-Yao-GanCao-Tang OR "Shao Yao GanCao Tang" OR Shakuyaku-kanzo-to OR Shakuyaku kanzo to Licorice -exercise -stretching -massage OR reflexology massage
C (Comparator)	ไม่ระบุ
O (Outcome)	ไม่ระบุ
AND	
S (Study)	Randomized Controlled Trial ,Clinical controlled trial OR Controlled Clinical Trial

### 4.3 การคัดเลือกงานวิจัย

ทำการคัดเลือกงานวิจัย โดยมีกระบวนการคัดเลือก ดังนี้

1) กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือก ประกอบด้วย

#### เกณฑ์การคัดงานวิจัยเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

1) เป็นการศึกษาเกี่ยวกับตะคริว ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทุกระยะ ทั้งในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือด (Hemodialysis) หรือไม่ได้รับการฟอกเลือดรวมถึงผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง (Peritoneal dialysis)

2) การศึกษาที่มีการรักษาหรือการจัดการด้วยยา หรือไม่ใช้ยา หรือการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ (All intervention)

3) การศึกษาทางคลินิกที่วิจัยในมนุษย์และมีกลุ่มควบคุม

#### เกณฑ์การคัดออกงานวิจัยจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1) รูปแบบการศึกษาที่มีการศึกษาในรูปแบบ cross sectional study, pre-post study

2) การศึกษานั้นไม่มีการรายงานผลการศึกษา

3) งานวิจัยนั้นไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลการศึกษฉบับสมบูรณ์ (Full paper) ได้

2) เมื่อทำการสืบค้นงานวิจัย โดยใช้คำสำคัญที่กำหนดไว้จากแหล่งฐานข้อมูลที่กำหนด

3) เมื่อทำการสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาจากทุกแหล่งสืบค้นแล้ว จึงทำการตรวจสอบความซ้ำซ้อนของงานวิจัยจากแต่ละแหล่ง ด้วยโปรแกรม Endnote X7

4) ประเมินชื่อเรื่องงานวิจัย คัดเลือกงานวิจัยจากหัวข้อเพื่อคัดงานวิจัยที่ไม่เข้าเกณฑ์ออกไป

5) ประเมินบทคัดย่อของงานวิจัย เพื่อคัดงานวิจัยที่ไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกที่กำหนดออกไป การประเมินชื่อเรื่องและบทคัดย่อ ทำโดยการอ่านและพิจารณาคัดเลือกงานวิจัยที่ไม่เข้าเกณฑ์ที่กำหนดออกไป โดยมีผู้วิจัยเป็นผู้ประเมินร่วมกัน 2 คน ซึ่งประเมินอย่างเป็นอิสระต่อกัน ได้แก่ นางสาวคมดาว คำมูลตรี และ ผศ.ดร.ราตรี สว่างจิตร หากมีงานวิจัยที่คัดเลือกไม่ตรงกัน ผู้วิจัยจะปรึกษารื้อกันเพื่อตัดสินใจร่วมกัน หากผู้วิจัย 2 คนไม่สามารถสรุปความเห็นร่วมกันได้ จะมีผู้เชี่ยวชาญช่วยพิจารณาสรุปผลการประเมินในกรณีที่ผู้วิจัยที่เป็นผู้ประเมินทั้ง 2 คนดังกล่าวสรุปผลการประเมินที่ต่างกัน เพื่อหาข้อสรุป

## 5. การสกัดข้อมูล (Data Extraction)

### 5.1 การสกัดข้อมูล (Data Extraction)

เป็นการรวบรวมข้อมูลในการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับการตอบคำถามงานวิจัยที่ได้กำหนดไว้ โดยใช้แบบฟอร์มสกัดข้อมูล (Data extraction form) ซึ่งออกแบบตามคำแนะนำของ The Cochrane collaboration (The Cochrane Public Health Group, 2011) โดยข้อมูลที่ต้องการสกัด ประกอบด้วย ชื่อเรื่อง ปีที่ทำการศึกษ ข้อมูลทั่วไป ลักษณะงานวิจัย รายละเอียดงานวิจัย วิธีวิจัย และผลลัพธ์ของงานวิจัย (ดังแสดงในภาคผนวก)

### 5.2 การประเมินคุณภาพงานวิจัยและการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

#### 1) การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment criteria)

เมื่อได้งานวิจัยที่เข้าตามเกณฑ์การศึกษา จะมีการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่เลือกมาโดยใช้เครื่องมือประเมินคุณภาพตามแนวทางของ Cochrane โดยใช้ Risk of bias version 2.0 tool และ Risk of Bias In Non-Randomized Studies – Interventions (ROBINS-I) จำแนกคุณภาพการศึกษาออกเป็นระดับต่างๆตามแนวทางของแบบประเมิน และการประเมินคุณภาพของงานวิจัยในการวิเคราะห์หือภิมานเครือข่ายที่นิยมใช้ได้แก่ Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ที่นำมาประเมินความน่าเชื่อถือของหลักฐาน ก่อนจะนำข้อมูลมาวิเคราะห์หือภิมานเครือข่าย

**Risk of bias** เป็นเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นโดยกลุ่ม Cochrane เพื่อเป็นกรอบแนวคิดสำหรับการพิจารณาความเสี่ยงจากอคติ (Risk of Bias) ในการศึกษาแบบ Randomized controlled trial การประเมินประกอบด้วยโครงสร้างตามประเด็นต่างๆที่อาจจะทำให้เกิดอคติในการศึกษา โดยในการประเมินอคติในครั้งนี้ใช้เครื่องมือ Risk of Bias 2.0 Tool (ดังแสดงในภาคผนวก)ซึ่งพัฒนาขึ้นมาใช้ในช่วงเดือนตุลาคม ปี 2016 โดยประกอบด้วยโครงสร้างหลัก 5 ประเด็น ดังนี้

1. อคติจากกระบวนการสุ่ม (Bias arising from the randomization process)
2. อคติจากความโน้มเอียงของผู้วิจัยในการให้ตัวแทรกแซง (Bias due to deviations from intended interventions)
3. อคติจากการขาดข้อมูลด้านผลลัพธ์ (Bias due to missing outcome data)
4. อคติจากความโน้มเอียงในการวัดผลลัพธ์ (Bias in measurement of the outcome)

5. อคติจากความโน้มเอียงในการเลือกรายงานผลลัพธ์ (Bias in selection of the reported result)

**Risk of Bias In Non-Randomized Studies – Interventions (ROBINS-I)** เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินงานวิจัยแบบ Non-RCT ซึ่งมีหลักการคล้ายการประเมิน Risk of bias (ROB) โดยประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดอคติด้วยประเด็น 7 หัวข้อแบ่งเป็น 3 ช่วงได้แก่

1. ก่อนให้สิ่งแทรกแซง (Pre-intervention)

1.1 อคติจากสิ่งรบกวน (Bias due to confounding)

1.2 อคติจากการเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา (Bias in selection of participants into the study)

2. ระหว่างให้กลุ่มแทรกแซง (At intervention)

2.1 อคติจากการจัดกลุ่มให้สิ่งแทรกแซง (Bias in classification of interventions)

3. หลังให้สิ่งแทรกแซง (Post - intervention)

3.1 อคติจากการไม่ได้รับสิ่งแทรกแซงที่ตั้งไว้ (Bias due to deviation from intended interventions)

3.2 อคติจากการสูญหายของข้อมูล (Bias due to missing data)

3.3 อคติจากการวัดผลลัพธ์ (Bias in measurement of outcome)

3.4 อคติจากการเลือกรายงานผล (Bias in selection of the reported result)

โดยกระบวนการสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัย ทำโดยการอ่านและพิจารณาคัดเลือกงานวิจัยที่ไม่เข้าเกณฑ์ที่กำหนดออกไป โดยมีผู้วิจัยคือ นางสาวคมดาว คำมูลตรี และมีผู้เชี่ยวชาญช่วยตรวจสอบความถูกต้องของการประเมินโดย ผศ.ดร.ราตรี สว่างจิตร อาจารย์ประจำคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

## 2) การทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

อคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) คือ ความโน้มเอียงที่ผู้ทำวิจัยหรือบรรณาธิการจะตีพิมพ์งานวิจัยที่มีผลลัพธ์ที่ดี หรือมีนัยสำคัญตามสมมุติฐานเท่านั้น ทำให้มีโอกาสที่ผลการศึกษาที่ได้จากการสังเคราะห์งานวิจัยเฉพาะที่ได้รับการตีพิมพ์จะได้ผลที่เป็นทางบวกหรือดีเกินจริง การทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ใช้ Funnel plot และการทดสอบทางสถิติ เช่น Begg's test, Egger's test เป็นต้น โดย Funnel plot เป็นวิธีที่นิยมแพร่หลายที่สุด ซึ่งทำได้โดยการวางจุด (Plot graph) ให้แกน X คือค่าที่แสดงถึงขนาดของประสิทธิภาพการรักษา และแกน Y คือค่าที่แสดงถึงจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยแต่ละงาน โดยมีหลักการคือ งานวิจัยที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าย่อมมีผลลัพธ์

ของการทดลองที่แม่นยำน้อยกว่า ดังนั้นผลลัพธ์ของงานวิจัยที่มีขนาดเล็กจึงควรกระจายรอบแกนตั้งกลางเท่ากัน ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ได้มีการประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) เพื่อตรวจสอบว่าผลการศึกษานี้แตกต่างจากผลการศึกษานี้ขนาดใหญ่หรือไม่ หากไม่มี Publication bias การกระจายของจุดต่างๆ จะมีลักษณะเป็นรูปกรวย (Funnel) ซึ่งสมมาตรกันบนแกนกลาง แต่หากงานวิจัยนั้นมี Publication bias ก็จะไม่เกิดจุดที่สมมาตรบนแกนกลางดังกล่าว แต่ภาวะไม่สมมาตรของกราฟอาจเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่อคติจากการตีพิมพ์ได้ อาจใช้วิธีการทดสอบทางสถิติได้แก่ Begg's test , Egger's test โดยตามแนวคิดการศึกษาความสัมพันธ์ทางสถิติของขนาดอิทธิพล (Effect size)และค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE) การแปลผลคือ หากค่าทางสถิติที่แสดงมี p-value ค่าน้อยกว่า 0.05 หมายความว่า อาจเกิดอคติจากการตีพิมพ์

สำหรับงานวิจัยเรื่องเดียวกันที่ได้รับการตีพิมพ์มากกว่า 1 ครั้ง (Duplicate publication) มีการเผยแพร่ผลงานวิชาการซ้ำซ้อน ซึ่งหากคัดเลือกเข้ามาในการศึกษาทั้งหมด จะมีโอกาสที่ทำให้ผลการวิจัยเบี่ยงเบนไปจากความจริง ผู้วิจัยจะทำการคัดเลือกโดยการตรวจสอบรายละเอียดของงานวิจัยที่มีลักษณะซ้ำซ้อนกัน โดยตรวจสอบจากชื่อเรื่อง คณะผู้ทำวิจัย สถาบันที่ทำการวิจัย สถานที่วิจัย ลักษณะกลุ่มประชากร รูปแบบการศึกษา และผลลัพธ์ของการศึกษานั้น หากไม่แน่ใจ จะทำการติดต่อสอบถามจากผู้ทำการวิจัยโดยตรง และพบว่าหากมี Duplicate publication จะทำการเลือกงานวิจัยฉบับที่มีข้อมูลสมบูรณ์ที่สุดเข้าร่วมการศึกษา





## 6. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ (Statistical analysis)

### 6.1 ผลลัพธ์ของการศึกษาและวิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

ในการศึกษาครั้งนี้กำหนดชนิดของผลลัพธ์ที่สนใจศึกษา มี 2 ประเภท ได้แก่ ผลลัพธ์หลัก (Primary outcomes) และผลลัพธ์รอง (Secondary outcomes) และถ้าการศึกษาที่คัดเข้างานวิจัย มีการรายงานผลที่สามารถรวมกันได้จะมีการรวมผลการศึกษา (Pool) โดยใช้สถิติดังนี้

**ผลลัพธ์หลัก (Primary Outcome)** ได้แก่ Clinical therapeutic efficacy คือ จำนวนหรือสัดส่วนร้อยละการลดลงของการเกิดตะคริว ซึ่งอาจมีการประเมินจากจำนวนความถี่การเกิดตะคริวในผู้ป่วยหรือ incidence rate ของการเกิดตะคริว ในส่วนการประเมินความรุนแรง (severity) ตามเกณฑ์ต่างๆเช่น Penn's Spasm Frequency Scale ,the severity of pain index , the Cramps Threshold Frequency (CTF), Cramp intensity score (Scale1-6) , Pain Inventory Scale เป็นต้น ซึ่งวัดผลการลดลงของระดับความรุนแรงที่เกิดตะคริว

เนื่องจากข้อมูลของผลลัพธ์หลักที่กล่าวไปข้างต้น กรณีเป็นผลลัพธ์แบบสองทาง (Binary outcome) ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Risk ratios, RRs) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval) ) และกรณีเป็นผลลัพธ์แบบต่อเนื่อง (Continuous outcome) ถือว่าการวัดผลลัพธ์มีการใช้เครื่องมือชนิดเดียวกัน ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (Mean difference, MD) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval) หรือความแตกต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (Standardized mean difference, SMD) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval) ถ้าหากรวมงานวิจัยที่มีค่าต่างๆ ที่วัดได้อยู่ในระดับที่แตกต่างกัน

**ผลลัพธ์รอง (Secondary Outcome)** ได้แก่ จำนวนและชนิดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse events) เนื่องจากข้อมูลของผลลัพธ์หลักที่กล่าวไปข้างต้น เป็นผลลัพธ์แบบสองทาง (Binary outcome) ดังนั้นค่าสถิติที่เลือกใช้ คือ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Risk ratios, RRs) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

### 6.2 การรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate)

เนื่องจาก โมเดลแบบสุ่ม (Random effects model) มีสมมุติฐานว่าการรวมผลการศึกษาเข้าด้วยกันโดยไม่ได้หวังว่า Treatment effects จะเหมือนกันทุกประการหรือผลการศึกษามีความแตกต่างกัน และเนื่องจากงานวิจัยส่วนใหญ่ที่ถูกรวบรวมข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายมักมีความแตกต่างกัน (Heterogeneity) ดังนั้นการรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน (Pooled estimate) จึงเลือกใช้โมเดลแบบสุ่ม (Random effects model)

### 6.3 การทดสอบความแตกต่างของผลการศึกษาระหว่างงานวิจัยแต่ละฉบับ (Test of Heterogeneity)

**การทดสอบความต่าง (Heterogeneity)** คือ ความแตกต่างของการศึกษาที่นำมา รวมกัน ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม ผู้วิจัยจะทดสอบทั้ง clinical heterogeneity และ statistical heterogeneity โดยในส่วนของ clinical heterogeneity ผู้วิจัยจะใช้วิธีการพิจารณาตาม หลัก PICO's (Patient, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design) คือพิจารณาว่า ประชากร มาตรการที่สนใจ สิ่งเปรียบเทียบ ผลการศึกษา และรูปแบบการศึกษามีความเหมือนหรือ แตกต่างกันเกินกว่าจะรวมกันได้หรือไม่ ในส่วนของ Statistical heterogeneity ผู้วิจัยจะใช้ I-square test ในการวิเคราะห์โดยแสดงผลเป็นร้อยละความแปรปรวน ซึ่งค่า I-square มีค่าตั้งแต่ 0% ถึง 100% ร่วมกับค่า Chi-square ( $X^2$ ) หรือ Cochran Q test กำหนด P-value < 0.05 จึงจะถือว่า มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการแปลผลของ  $I^2$

ค่า $I^2$	การแปลผล
0% ถึง 40%	ความแตกต่างของผลจากงานวิจัยที่พบอาจไม่มีความสำคัญ
30% ถึง 60%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับปานกลาง
50% ถึง 90%	อาจมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับมาก
75% ถึง 100%	พิจารณาได้ว่ามีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยอย่างชัดเจน

ในการศึกษาครั้งนี้จะถือว่าผลการศึกษาที่มีความแตกต่างกันหรือมีความเป็น heterogeneity เมื่อ I-square มากกว่าหรือเท่ากับ 50% โดยกำหนดค่า p-value < 0.05 ซึ่งเมื่อ ตรวจพบความเป็น heterogeneity ของการศึกษาจะมีการดำเนินการโดยตรวจสอบความถูกต้องของ การบันทึกข้อมูล และมีการประเมินเพื่อหาสาเหตุว่า heterogeneity เกิดจากสาเหตุใด นอกจากนี้ หากทราบปัจจัยหรือสาเหตุที่ทำให้เกิดความแตกต่างจะมีการแยกวิเคราะห์กลุ่มย่อยต่างๆ (Sub group analysis) ตามปัจจัยที่มีผลต่อความแตกต่างของการศึกษา

**Transitivity** งานวิจัยที่จะนำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายโดยแต่ละคู่การศึกษาที่จะ นำมาเปรียบเทียบโดยตรงควรมีความคล้ายคลึงกันทั้งในด้านรูปแบบการศึกษา ลักษณะผู้เข้าร่วม การศึกษา ตลอดจนตัวแปรและปัจจัยอื่นๆที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา เช่น ขนาดยาที่ใช้ใน การศึกษา ระยะเวลาในการติดตาม อายุ เพศ โรคร่วม เป็นต้น ควรจะมีกลุ่มประชากรที่ลักษณะ ใกล้เคียงกัน การวัดผลลัพธ์ และรูปแบบวิธีวิจัยที่คล้ายกันกับคู่การศึกษาที่นำมาเปรียบเทียบ ซึ่งอาจ นำหลักการ PICO's มาใช้เพื่อประเมินลักษณะการศึกษาและตัวอย่างการศึกษาของแต่ละการศึกษาว่า มีลักษณะคล้ายคลึงกันหรือไม่

#### 6.4 การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis)

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เพื่อศึกษาผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์หลักฐานทางตรง (Direct evidence) ของงานวิจัยแต่ละฉบับ และนำผลที่การวิเคราะห์ดังกล่าวมาเปรียบเทียบและอภิปรายผลกับผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ซึ่งจะช่วยให้เห็นถึงแนวโน้มหรือทิศทางของผลลัพธ์ จากการวิเคราะห์สองรูปแบบว่าเป็นไปในแนวทางเดียวกันหรือไม่

#### 6.5 การทดสอบความสอดคล้อง (Consistency)

ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ต้องมีการทดสอบความสอดคล้องกันของข้อมูล (Consistency) เพื่อให้ทราบได้ว่าจะสามารถนำผลจากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) มาวิเคราะห์ผลรวมกันได้หรือไม่ โดยการคำนวณหาค่า Inconsistency factor (IF) โดยใช้สถิติ Restricted maximum likelihood (REML) เพื่อหา Inconsistency test ซึ่งผลลัพธ์รายงานด้วยค่า P-value หากค่า P-value > 0.05 แสดงว่า มีความสอดคล้องของข้อมูล ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์ทั้งจากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ในการห่อภิมาณเครือข่ายหากการทดสอบความสอดคล้อง พบว่ามี Inconsistency นั่นคือ ผลลัพธ์ทางตรงและทางอ้อมไม่สอดคล้องกัน ให้วิเคราะห์หาว่า Network loop ใดที่มีผลต่างกันมากที่สุด และทำการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของการศึกษาระหว่างคู่เปรียบเทียบใน Network loop นั้นๆ และพิจารณาการทำการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) ต่อไป

#### 6.6 การประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ได้มีการประเมินอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) เพื่อตรวจสอบว่าผลการศึกษานขนาดเล็กนั้นแตกต่างจากผลการศึกษานขนาดใหญ่หรือไม่ การศึกษานี้จึงเลือกใช้การสร้าง Funnel plot โดยการวางจุดให้แกน X คือ Standard error of effect size และแกน Y คือ Effect size centred at comparison-specific pool effect โดยมีหลักการคือ งานวิจัยที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าย่อมมีผลลัพธ์ของการทดลองที่แม่นยำน้อยกว่า ดังนั้นผลลัพธ์ของงานวิจัยที่มีขนาดเล็กจึงควรกระจายรอบแกนตั้งกลางเท่าๆ กัน หากผลการวิเคราะห์ Meta-analysis นั้นไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) การกระจายของจุดต่างๆ จะมีลักษณะเป็นรูปกรวย (funnel) ซึ่งสมมาตรกันบนแกนกลาง แต่หากงานวิจัยนั้นมี publication bias ก็จะไม่เกิดจุดที่สมมาตรบนแกนกลางดังกล่าว

## 6.7 การทดสอบขนาดของอิทธิพล (Test effect size)

### 6.7.1 การวิเคราะห์หลัก (Main analysis)

การวิเคราะห์หลักใช้ Random effects model ในการรวมผลการศึกษา โดยนำเสนอเป็นค่า Risk ratios (RRs) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval) ในกรณีผลลัพธ์เป็น Binary outcome เช่น การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เป็นต้น และรายงานผลเป็นความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (Mean difference, MD) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval) หรือความแตกต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (Standardized mean difference, SMD) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval) ในกรณีผลลัพธ์ Continuous outcome เช่น ค่าเฉลี่ยความรุนแรงของการเกิดตะคริว, สัดส่วนร้อยละการลดการเกิดตะคริว เป็นต้น

### 6.7.2 การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis)

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อลดปัจจัยอื่นๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อวิเคราะห์ เป็นวิธีหนึ่งเพื่อช่วยเพิ่มความถูกต้องในขั้นการวิเคราะห์ข้อมูล ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้ได้แบ่งการวิเคราะห์ตามลักษณะของกลุ่มย่อย ดังนี้

2.1) ผู้เข้าร่วมการศึกษา: ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง, ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด (Hemodialysis), ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางหน้าท้อง (Peritoneal dialysis), ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีโรคประจำตัวอื่นๆร่วมเช่น เบาหวาน เป็นต้น

2.2) ระยะเวลา: Short-term treatment (< 4 สัปดาห์) เทียบกับ Long-term หรือ Maintenance treatment (> 4 สัปดาห์)

2.3) Dosage schedule

### 6.7.3 การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไวของการศึกษานี้ เพื่อตัดงานวิจัยที่พบว่ามีผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติอยู่ในระดับความเสี่ยงสูงออก โดยทำการตัดออกทีละงานวิจัย (One-study remove approach) เช่น กลุ่มตัวอย่างที่ถูกคัดเข้าการศึกษาจะต้องเป็นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเท่านั้น การศึกษาที่ถูกคัดออกคือมีค่าความอคติสูง เช่น มีกลุ่มตัวอย่างน้อย (ต่ำกว่าร้อยละ 25 ของจำนวนผู้เข้าร่วมทั้งหมด) และการศึกษานั้นต้องไม่ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทยา แล้วรายงานค่าความแตกต่างก่อนและหลังคัดงานวิจัยดังกล่าวออกด้วย Mean difference (MD) ร่วมกับ 95% Confidence interval และ p-value of effect size แล้วพิจารณาผลการวิเคราะห์อีกครั้งว่า ค่าความแตกต่างที่ได้มีผลเปลี่ยนไปอย่างไร หากผลการวิเคราะห์พบว่าการตัดงานวิจัยที่มีความเสี่ยงสูงออก ทำให้ผลการวิเคราะห์ในภาพรวมเปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จะทำการคัดงานวิจัยดังกล่าวออกไป

## 7. การรายงานผล (Interpretation of results)

การศึกษาในครั้งนี้มีการรายงานผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) และผลลัพธ์รอง (Secondary outcome) แยกรายละเอียดของการรายงานผลตามการวิเคราะห์ที่ได้ดังนี้

### 7.1 การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis)

**Forest plot** เป็นการวิเคราะห์ผลลัพธ์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ของงานวิจัยแต่ละฉบับ แสดงผลในรูปแบบของกราฟการเปรียบเทียบยาหรือการรักษาตะคริวแต่ละคู่ รายงานด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์รวม (Pooled risk ratios, RRs) หรือ ผลต่างค่าเฉลี่ยรวม (Pooled mean difference, MD) หรือผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (Standardized mean difference, SMD) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

### 7.2 การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis)

**Network map** เพื่อแสดงให้เห็นถึงรูปแบบการเปรียบเทียบผลจากหลักฐานทางตรง (Direct) จากงานวิจัยแต่ละฉบับอย่างเป็นเครือข่ายของยาหรือรูปแบบรักษาอื่นๆ เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจโครงสร้างของหลักฐานที่มีได้ง่ายยิ่งขึ้น

**Interval plot** แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟ โดยในส่วนของ Interval plot ผู้วิจัยได้นำเสนอกกราฟแสดงการเปรียบเทียบระหว่างยาหลอก (Placebo) กับ treatments ชนิดต่างๆโดยผลลัพธ์ที่แสดงใน Interval plot คือ รายงานด้วยค่าอัตราส่วนความเสี่ยงสัมพัทธ์รวม (Pooled risk ratios, RRs) หรือผลต่างค่าเฉลี่ยรวม (Pooled mean difference, MD) หรือผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (Standardized mean difference, SMD) ร่วมกับค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval)

**SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve)** แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของกราฟมีแกน X แทนด้วยเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่ดีที่สุด (Cumulative Probability) และแกน Y แทนด้วยช่วงอันดับ (Rank of Best-Worst) โดยผลลัพธ์ของยาพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง ซึ่งแสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูง และควรสัมพันธ์กับ pbest (Probability of being best) ซึ่งบ่งบอกถึงเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด

การศึกษาในครั้งนี้มีรายงานผล Network meta-analysis ตามแนวทางของ PRISMA NMA (Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis) ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงตัวอย่างการรายงานผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์  
อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) ในรูปแบบ PRISMA (Hutton, et al., 2015)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
<b>TITLE</b>		
Title	1	มีประโยคที่ทำให้ผู้อ่านรู้ว่างานวิจัยนี้เป็น systematic review ร่วมกับ Network meta-analysis
<b>ABSTRACT</b>		
Structured summary	2	มีบทคัดย่อที่มีแบบแผน ประกอบด้วย <b>Background;</b> วัตถุประสงค์ของการศึกษา <b>Methods;</b> แหล่งของฐานข้อมูล เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย, กลุ่มตัวอย่าง ตัวแทรกแซงที่ให้ สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ <b>Results;</b> จำนวนการศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง สรุปประมาณผลด้วยค่าความเชื่อมั่น <b>Discussion/Conclusions;</b> ข้อจำกัด สรุปผลการศึกษา ผลกระทบจากผลการศึกษาที่ค้นพบ <b>Other;</b> จำนวน systematic review registration
<b>INTRODUCTION</b>		
Rationale	3	บรรยายเหตุผลในการทบทวนวรรณกรรมในรูปแบบ network meta-analysis
Objectives	4	ระบุปัญหาที่ต้องการตอบอย่างชัดเจนว่าจะประเมินยาหรือการรักษาชนิดใด ในประชากรกลุ่มใด เทียบกับอะไร โดยวัดผลดีผลเสียแบบใด ด้วยการทดลองแบบใด (PICOS)
<b>METHODS</b>		
Protocol and registration	5	ระบุว่าได้มีการเขียนแผนการวิจัย (review protocol) หรือไม่ และจะสามารถค้นหาอ่านได้หรือไม่ จากแหล่งใด หรือได้ลงทะเบียนไว้ที่ใดพร้อมรายละเอียดและเลขทะเบียน
Eligibility criteria	6	ระบุเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเข้าสู่กระบวนการทบทวนวรรณกรรม (เช่น PICOS, ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย) และรายงานลักษณะงานวิจัย (เช่น ปีที่ทำการศึกษา ภาษาการตีพิมพ์)
Information sources	7	อธิบายแหล่งที่มาของข้อมูลที่สืบค้นทั้งหมด (เช่น ฐานข้อมูล การติดต่อ
sources		สอบถามข้อมูลโดยตรงจากผู้ทำการวิจัย) พร้อมทั้งวันสุดท้ายที่ได้ทำการสืบค้น
Search	8	นำเสนอรายละเอียดของวิธีการที่ใช้สืบค้นจากฐานข้อมูลอย่างน้อยหนึ่งฐาน รวมทั้งการกำหนดข้อจำกัดในการสืบค้น

ตารางที่ 5 (ต่อ)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
Study selection	9	ให้รายละเอียด ระเบียบวิธีคัดเลือกงานวิจัยเพื่อนำมาทบทวนวรรณกรรม (เช่น เกณฑ์คัดเลือกงานวิจัยเข้า-ออกการศึกษา)
Data collection process	10	บรรยายวิธีเก็บข้อมูลจากวรรณกรรม (เช่น การใช้แบบฟอร์ม การเก็บข้อมูลทำโดยผู้วิจัยสองคนโดยเป็นอิสระต่อกันหรือไม่) และขั้นตอนการสืบค้นข้อมูลหรือยืนยันข้อมูลจากผู้วิจัยของรายงานโดยตรง
Data items	11	ให้รายละเอียดของตัวแปรที่เก็บ (เช่น PICOS, แหล่งเงินทุน)
<b>Geometry of the network</b>	<b>S1</b>	อธิบายวิธีที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเพื่อสร้าง Geometry of the network ภายใต้การศึกษาและอคติที่เกิดขึ้น รวมทั้งอธิบายหลักฐานงานวิจัยที่นำมาสรุป
Risk of bias within individual studies	12	อธิบายวิธีประเมินความเสี่ยงจากอคติในแต่ละรายงาน (รวมถึงประเด็นว่าการประเมินทั้งรายงาน หรือเฉพาะวิธีที่วัดผลตีผลเสียของแต่ละการทดลอง) และได้ใช้ผลการประเมินนี้ในการสังเคราะห์ข้อมูลเพื่อการทบทวนวรรณกรรมอย่างไร
Summary measures	13	ระบุวิธีในการวัดผลของข้อมูล (เช่น risk ratio, difference in means)
Planned methods of analysis	14	อธิบายวิธีการจัดการข้อมูลและการรวมผลลัพธ์ของการศึกษาของ network meta-analysis รวมทั้ง <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Handling of multi-arm trials;</i></li> <li>● <i>Selection of variance structure;</i></li> <li>● <i>Selection of prior distributions in Bayesian analyses;</i> และ</li> <li>● <i>Assessment of model fit.</i></li> </ul>
<b>Assessment of Inconsistency</b>	<b>S2</b>	อธิบายวิธีการทางสถิติที่ใช้ในการประเมินการยอมรับหลักฐานงานวิจัยทั้งแบบทางตรงและทางอ้อมในการศึกษา อธิบายถึงความพยายามในการแก้ไขความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัยที่พบ
Risk of bias across studies	15	ระบุวิธีประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติในการรวมข้อมูล (เช่น อคติจากความลำเอียงในการตีพิมพ์ และอคติจากการเลือกรายงานผล)
Additional analyses	16	อธิบายวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์เพิ่มเติม กรณีที่ไม่ได้ระบุไว้ก่อนหน้า เช่น <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sensitivity or subgroup analyses</li> <li>● Meta-regression analyses</li> <li>● Alternative formulations of the treatment network และ</li> <li>● Use of alternative prior distributions for Bayesian analyses (หากมีการนำมาใช้วิเคราะห์ข้อมูล)</li> </ul>

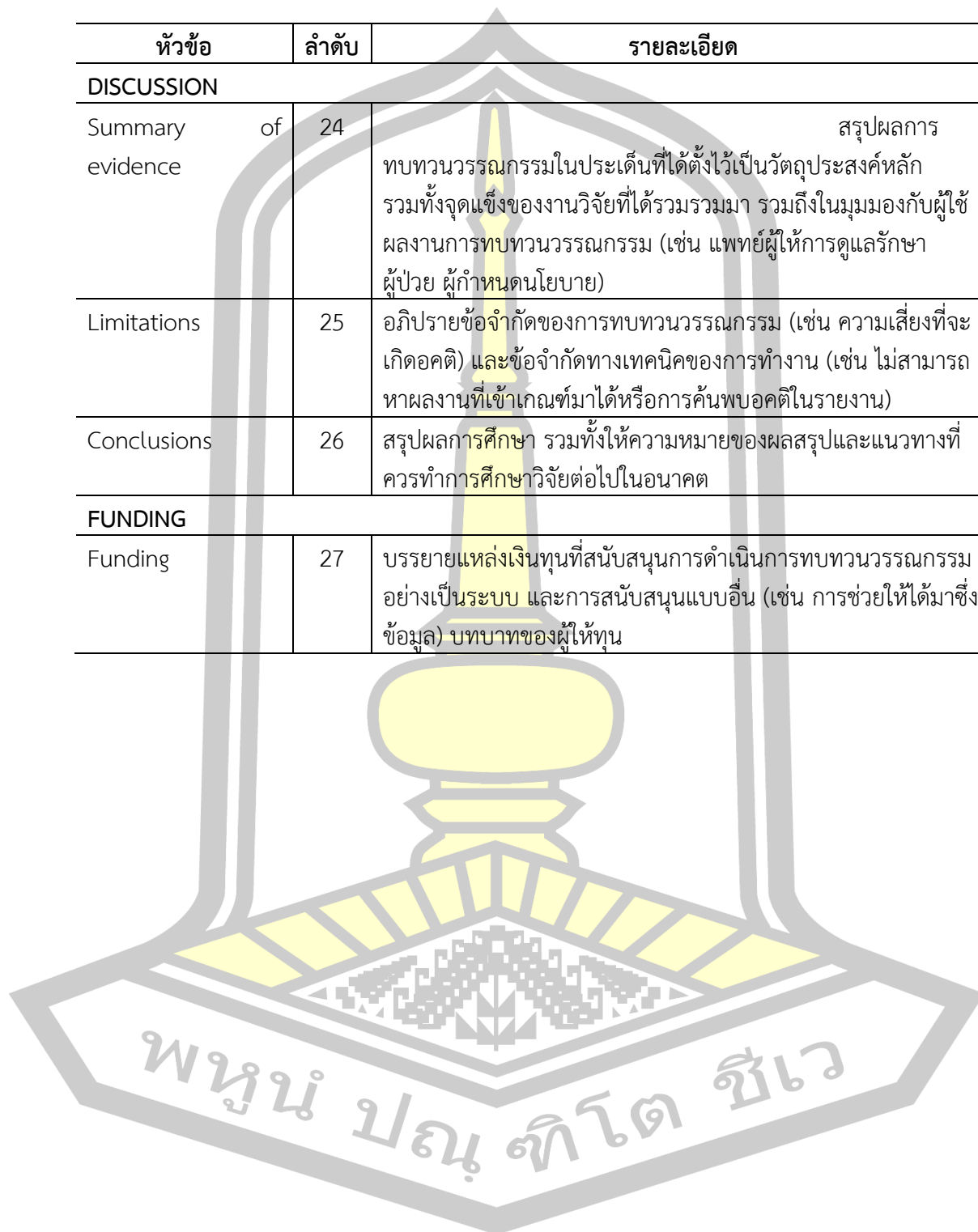
ตารางที่ 5 (ต่อ)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
<b>RESULTS</b>		
Study selection	17	ระบุจำนวนงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา รวมทั้งให้เหตุผลในการคัดวิจัยที่ไม่เกี่ยวข้องออกไป โดยแสดงในรูปไดอะแกรม
Presentation of network structure	S3	การสร้างกราฟแสดงเครือข่าย (the geometry of network) ของการศึกษาที่รวมไว้เพื่อให้สามารถมองเห็นผลการวิเคราะห์ได้อย่างชัดเจน
Summary of network geometry	S4	การแสดงให้เห็นภาพรวมเกี่ยวกับลักษณะของผลการวิเคราะห์แบบเครือข่าย (the geometry of network) รวมทั้งการแสดงจำนวนความชุกชุมของรูปแบบการศึกษาทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์ แสดงรูปแบบการทดลอง การให้ตัวแทรกแซงที่แตกต่างกันและการเปรียบเทียบแบบคู่ในโครงสร้างเครือข่าย และ อคติที่อาจเกิดขึ้นซึ่งสะท้อนจากโครงสร้างเครือข่าย
Study characteristics	18	นำเสนอข้อมูลที่ได้จากการสกัดของแต่ละงานวิจัย (เช่น ขนาดของการศึกษา PICOS ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย) พร้อมทั้งให้อ้างอิง
Risk of bias within studies	19	อธิบายผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติในแต่ละการศึกษา
Results of individual studies	20	อธิบายผลลัพธ์ของแต่ละงานวิจัย ทั้งผลดี และผลเสีย โดยนำเสนอผลลัพธ์จากการได้รับตัวแทรกแซงในแต่ละกลุ่ม ร่วมกับช่วงของค่าความเชื่อมั่น
Synthesis of results	21	นำเสนอผลการวิจัยของ meta-analysis รวมทั้งช่วงของค่าความเชื่อมั่น และความเข้ากันได้ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ร่วมกัน
Exploration for inconsistency	S5	อธิบายผลจากการตรวจสอบความไม่สอดคล้องกัน รวมทั้งการเปรียบเทียบผลความสอดคล้องและไม่สอดคล้องกันของโมเดล และมีการแสดงค่า P สถิติร่วมด้วย
Risk of bias across studies	22	แสดงผลการประเมินความเสี่ยงจากอคติ จากความลำเอียงที่มีในศึกษา
Results of additional analyses	23	การแสดงผลลัพธ์ของการวิเคราะห์เพิ่มเติมหากทำได้ (เช่น sensitivity หรือ subgroup analyses, meta-regression analyses, alternative network geometries studied, alternative choice of prior distributions for Bayesian analyses และอื่นๆ )



## ตารางที่ 5 (ต่อ)

หัวข้อ	ลำดับ	รายละเอียด
<b>DISCUSSION</b>		
Summary of evidence	24	สรุปผลการทบทวนวรรณกรรมในประเด็นที่ได้ตั้งไว้เป็นวัตถุประสงค์หลัก รวมทั้งจุดแข็งของงานวิจัยที่ได้รวบรวมมา รวมถึงในมุมมองกับผู้ใช้ ผลงานการทบทวนวรรณกรรม (เช่น แพทย์ผู้ให้การดูแลรักษา ผู้ป่วย ผู้กำหนดนโยบาย)
Limitations	25	อภิปรายข้อจำกัดของการทบทวนวรรณกรรม (เช่น ความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ) และข้อจำกัดทางเทคนิคของการทำงาน (เช่น ไม่สามารถหาผลงานที่เข้าเกณฑ์มาได้หรือการค้นพบอคติในรายงาน)
Conclusions	26	สรุปผลการศึกษา รวมทั้งให้ความหมายของผลสรุปและแนวทางที่ควรทำการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต
<b>FUNDING</b>		
Funding	27	บรรยายแหล่งเงินทุนที่สนับสนุนการดำเนินการทบทวนวรรณกรรม อย่างเป็นระบบ และการสนับสนุนแบบอื่น (เช่น การช่วยให้ได้มาซึ่งข้อมูล) บทบาทของผู้ให้ทุน



## บทที่ 4

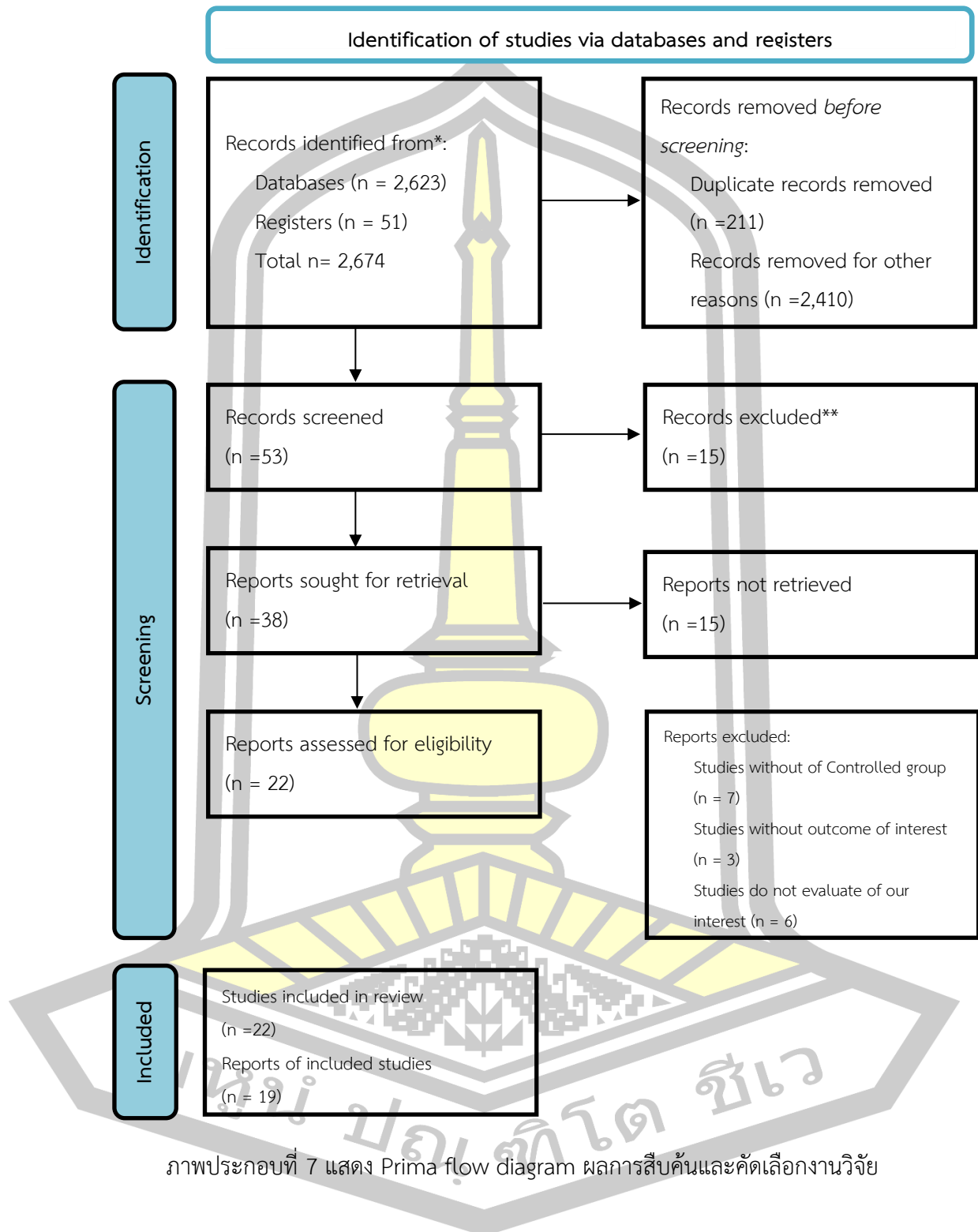
### ผลการวิจัย

งานวิจัยเป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จากงานวิจัยในรูปแบบที่มีกลุ่มควบคุมทั้งที่มีการสุ่มและไม่มีการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง (Randomized Controlled Trial, Clinical Controlled Trial) เกี่ยวกับการศึกษาประสิทธิผลความปลอดภัยของการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ทั้งงานวิจัยที่ตีพิมพ์และไม่ได้ตีพิมพ์ โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถือ โดยแบ่งผลศึกษาออกเป็น 4 หัวข้อดังนี้

1. ผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย
2. การประเมินคุณภาพงานวิจัย
3. ลักษณะทั่วไปของงานวิจัย
4. สรุปผลการวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูล

#### 1. ผลการสืบค้นและการคัดเลือกงานวิจัย

จากผลการสืบค้นข้อมูลพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูล 10 ฐาน ได้แก่ Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Pubmed, Web of Science, American Academic of Neurology (AAN), US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, World Health Organization International Clinical Trials Registry platform, EU Clinical Trials Register, Thai Clinical Trials Registry (TCTR), Thai Journals Online (ThaiJO), Embase via Ovid, BMC เป็นต้น ทั้งหมด 2,674 ฉบับ โดยงานวิจัยจำนวน 2,621 ฉบับ ถูกคัดออกเนื่องจากเป็นงานวิจัยเดียวกันหรือชื่อเรื่องซ้ำซ้อนและงานวิจัยที่ชื่อเรื่องไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยที่ศึกษา เมื่อประเมินชื่อเรื่องและบทคัดย่อมีงานวิจัย 211 ฉบับ ถูกคัดออกเพิ่มเหลืองานวิจัยจำนวน 53 ฉบับ โดยมีงานวิจัย 38 ฉบับที่ถูกนำรายงานฉบับเต็มมาประเมินและคัดเลือกโดยเมื่อประเมินตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกพบว่าเหลืองานวิจัยจำนวน 22 ฉบับ นำมาวิเคราะห์รายละเอียดและผลทางสถิติจำนวน 19 ฉบับ ซึ่งเป็นงานวิจัยจำนวน 19 ฉบับ มีการตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษทั้งหมด ซึ่งเป็นงานวิจัยที่มีการตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ.1973 ถึงพฤษภาคม ปีค.ศ.2022 ดังแสดงในภาพประกอบที่ 7



การประเมินคุณภาพงานวิจัยที่คัดเข้ามาโดยงานวิจัยที่มีรูปแบบการศึกษาทดลองแบบสุ่ม (Randomized controlled studies) จะศึกษาด้วยCochrane risk of bias 2.0 และงานวิจัยที่มีรูปแบบการศึกษาแบบไม่สุ่ม (Non-randomized studies) จะศึกษาด้วย ROBINS-I พบว่าจากการวิจัย 22 ฉบับ มีการศึกษารูปแบบการศึกษาทดลองแบบสุ่ม 11 ฉบับ มีงานวิจัย 6 ฉบับที่มีความเสี่ยงในการเกิดอคติระดับต่ำ และงานวิจัย 5 ฉบับ ที่มีความเสี่ยงในการเกิดอคติระดับยังพบข้อสงสัย (some concern risk of bias) เนื่องจากไม่มีการปกปิดข้อมูลสิ่งทดลอง(Intervention) ทำให้ผู้เข้าร่วมการศึกษา ผู้ทดลองและผู้ประเมินผลลัพธ์อาจารย์รู้ถึงสิ่งทดลอง ส่งผลต่อผลการศึกษาได้ ซึ่งการประเมินการศึกษารูปแบบทดลองแบบสุ่ม(Randomized controlled studies) แสดงดังตารางที่ 6 และภาพประกอบที่ 8

ตารางที่ 6 แสดงการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมิน Cochrane risk of bias 2.0)

งานวิจัย	ประเด็นการประเมิน					สรุปผลการประเมินความเสี่ยงต่ออคติ
	อคติที่เพิ่มจากกระบวนการสุ่ม	อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง	อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป	อคติในการวัดผลลัพธ์	อคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา	
1.Ahmad ปี1990	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
2.Canzanello ปี 1991	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
3.Roca ปี 1992	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
4.Thomas ปี 1999	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย
5.Khajehdehi ปี 2001	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
6.Chang ปี 2002	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
7.Sagheb ปี 2012	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
8.Ozdemir ปี 2013	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
9.Mastnardo ปี 2015	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย
10.Burrai ปี 2018	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ยังพบข้อสงสัย
11. D.XU ปี 2022	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Ahmad, 1990	+	+	+	+	+	+	+ Low risk
Canzanello,1991	+	+	+	+	+	+	! Some concerns
Roca,1992	+	+	+	+	+	+	- High risk
Thomas,1999	+	+	+	+	!	!	
Khajehdehi,2001	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
Chang,2002	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
Sagheb,2012	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Ozdermir,2013	+	!	+	+	+	!	D4 Measurement of the outcome
Martnardo,2016	+	+	+	+	!	!	D5 Selection of the reported result
D.XU,2022	+	+	+	+	+	+	
Burrai,2018	+	!	+	+	!	!	

ภาพประกอบที่ 8 แสดงผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยใช้เกณฑ์การประเมิน Cochrane risk of bias 2.0)

ในส่วนงานวิจัยที่มีการศึกษารูปแบบไม่สุ่มทั้งหมด 11 ฉบับ พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดอคติระดับปานกลาง เนื่องจากการศึกษาไม่มีการสุ่มกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลอง อาจส่งผลการศึกษาได้ และการประเมินการศึกษารูปแบบทดลองแบบไม่สุ่ม(Non-randomized studies) แสดงดังตารางที่ 7



ตารางที่ 7 แสดงการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์การประเมิน ROBINS-I

งานวิจัย	ประเด็นการประเมิน							
	อคติ จากตัว แปร กวน	อคติ จากการ เลือกผู้ เข้ารับ งานวิจัย	อคติใน การ ตัดสิน ว่า ตัวอย่าง ได้รับสิ่ง ทดลอง หรือไม่	อคติ จาก การ ไม่รับ การ รักษา ตามที่ ตั้งใจ ไว้	อคติ จาก การสูญเสีย ของ ข้อมูล	อคติ จาก การวัด ผลลัพธ์	อคติ จาก การ เลือก รายงาน ผล	สรุปผล การ ประเมิน ความ เสี่ยง ต่ออคติ
1.Catto ปี 1973	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง
2.Khaji ปี1976	ปาน กลาง	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง
3.Neal ปี1981	ปาน กลาง	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง
4.Sherman ปี1982	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง
5.Bellinghieri, 1983	ต่ำ	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง
6.Sidhom ปี1994	ปาน กลาง	ต่ำ	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง
7.Jintana ปี2010	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง	ต่ำ	ปาน กลาง
8.Tayebi ปี2013	ปาน กลาง	ปาน กลาง	ต่ำ	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง
9.Kutlu ปี 2014	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง
10.Mousavi ปี2015	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง
11.Mohamadi ปี2016	ปาน กลาง	ปาน กลาง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ปาน กลาง	ต่ำ	ปาน กลาง

ลักษณะงานวิจัยที่คัดเข้าทั้งหมดทั้ง 22 งานวิจัย เป็นงานวิจัยที่มีศึกษารูปแบบสุ่ม 11 ฉบับ การศึกษารูปแบบไม่สุ่ม 11 ฉบับ ซึ่งงานวิจัยทุกฉบับมีกลุ่มควบคุมตามเกณฑ์การคัดเข้า และกลุ่มตัวอย่างมีการศึกษาแบบ parallel trial จำนวน 13 ฉบับคิดเป็นร้อยละ 59.09 และการศึกษารูปแบบ Cross-over trial จำนวน 9 ฉบับ คิดเป็นร้อยละ 40.91 ดังตารางที่ 8 แสดงรูปแบบการศึกษาของงานวิจัยที่คัดเข้า

ตารางที่ 8 รูปแบบการศึกษาของงานวิจัยที่คัดเข้า

No.	Authors, Year	Study design	Country of study	Setting	Interventions
1	Catto, 1973	Double blind placebo controlled cross-over trial	Scotland	1	Slow sodium
2	Khaji, 1976	Double blind placebo controlled cross-over trial	USA	1	Quinine sulphate
3	Neal, 1981	Double blind controlled parallel trial	USA	1	50% Dextrose in water
4	Sherman, 1982	Double blind controlled cross-over trial	Canada	1	7.05% NaCl, 50%Dextrose
5	Bellinghieri, 1983	Double blind placebo controlled cross-over trial	Italy	1	L-Carnitine
6	Ahmad, 1990	Randomized double blind controlled parallel trial	USA	4	L-Carnitine
7	Canzenello, 1991	Randomized double blind controlled parallel trial	USA	1	50%Dextrose, 25%mannitol, 23.5%Saline
8	Roca, 1992	Randomized double blind controlled parallel trial	USA	1	Vitamin E, Quinine
9	Sidhom, 1994	Double blind placebo controlled cross-over trial	USA	2	Prazosin
10	Thomas, 1999	Randomized double blind placebo controlled parallel trial	Germany	2	L-Carnitine
11	Khajedeji, 2001	Randomized double blind placebo controlled parallel trial	Iran	1	Vitamin E, Vitamin C, Vitamin E and C
12	Chang, 2002	Randomized double blind controlled parallel trial	Taiwan	1	Creatine monohydrate

ตารางที่ 8 (ต่อ)

No.	Authors, Year	Study design	Country of study	Setting	Interventions
13	Jintana, 2010	Controlled parallel trail	Thailand	1	Reflexology
14	Sagheb, 2012	Randomized double blind placebo controlled parallel trial	Iran	1	Vitamin E, Vitamin C, Vitamin E and C
15	Tyebi, 2013	Controlled cross-over trial	Iran	2	Vitamin E, L-Carnitine, Vitamin E and L-Carnitine
16	Ozdermir, 2013	Randomized controlled parallel trail	Turkey	2	Reflexology
17	Kutlu, 2014	Controlled parallel trail	Turkey	2	Music
18	Mousavi, 2015	Double blind placebo controlled cross-over trial	Iran	1	Gabapentin
19	Mastnado, 2016	Randomized Controlled parallel trail	USA	1	Massage
20	Mohmadi, 2016	Single blind controlled parallel trial	Iran	3	Acupressure
21	Burrai, 2018	Randomized controlled cross-over trial	Italy	1	Music
22	D.XU, 2022	Randomized controlled cross-over trial	China	3	Vitamin K2

การศึกษาทั้งหมด 22 งานวิจัย มีผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนตั้งแต่ 9-100 คน มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 1,179 คน ผู้เข้าร่วมงานวิจัยส่วนมากเป็นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเป็นผู้ป่วยเพศชาย 51.46 % และช่วงอายุ 18-85 ปี โดยลักษณะประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าในการศึกษาดังตารางที่ 9



ตารางที่ 9 ลักษณะประชากรในงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าในการศึกษา

ผู้แต่ง, ปี(ค.ศ.)	ประเภทผู้ป่วย		ชนิด Dialyzers	Dialysis Per week (n)	เพศชาย (n,%)	อายุเฉลี่ย (ปี)
	Haemo-dialysis (HD)	Non-Diabetic patient				
Catto, 1973	Y	N/A	Multipoint Kiil dialyzers	2	12 (63.16)	N/A
Khaji, 1976	Y	N/A	N/A	3	N/A	N/A
Neal,1981	Y	N/A	Hollow-fiber dialyzers	2-3	N/A	N/A
Sherman,1982	Y	Y	Hollow-fiber dialyzers	2-3	N/A	N/A
Bellinghieri, 1983	Y	N/A	N/A	2-3	9 (64.28)	49
Ahmad,1990	Y	Y	Hollow-fiber dialyzers	3	N/A	N/A
Canzanello,1991	Y	N	Hollow-fiber dialyzers	3	11 (45.83)	56 (25-79)
Roca,1992	Mixed Dialysis	N	N/A	N/A	19 (65.52)	51.5 (21-73)
Sidhom,1994	Y	N	N/A	1-3	3 (60)	52.8 (37-71)
Thomas,1999	Y	Y	Polysulfone membrane dialyzers	N/A	6 (35.29)	62.4 (31.2-82.2)
Khajehdehi,2001	Y	N	Polysulfone membrane dialyzers	2-3	31 (51.67)	50.8 (35.6-66)
Chang,2002	Y	N/A	Hollow-fiber dialyzers	N/A	4 (40)	56.7 (39.1-75.7)
Jintana, 2010	Y	N	N/A	2	N/A	(50 - 70)

ตารางที่ 9 (ต่อ)

ผู้แต่ง, ปี(ค.ศ.)	ประเภทผู้ป่วย		ชนิด Dialyzers	Dialysis Per week (n)	เพศชาย (n,%)	อายุเฉลี่ย (ปี)
	Haemo-dialysis (HD)	Non-Diabetic patient				
Sagheb,2012	Y	N	polysulfone/ polyamide membranes dialyzers	3	25 (41.67)	(18 - 80)
Tayebi,2013	Y	N	N/A	3	11 (55)	51.35 (38.45-64.25)
Ozdemir,2013	Y	N/A	N/A	3	30 (37.5)	48.55 (18-63)
Kutlu,2014	Y	Y	N/A	3	37 (61.67)	52.99 (39.73-64.82)
Mousavi,2015	Y	N	Polysulfone-membrane dialyzers	3-4	7 (46.67)	52.02
Mastnardo,2016	Y	N	N/A	3	12 (46.15)	53.5 (39.3-70.7)
Mohamadi,2016	Y	Y	N/A	3	N/A	N/A
Burrai, 2018	Y	N/A	N/A	2-3	15 (62.5)	62.3 (18 - 65)
D.XU,2022	Y	N	N/A	N/A	18 (46.15)	52.55 (37.4-68.4)

รายงานงานวิจัยทั้ง 22 ฉบับ เป็นการศึกษาที่ทำการศึกษาผลของการให้สิ่งทดลอง (Interventions) ต่อการเกิดตะคริวในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังโดย พบว่ามีสิ่งที่น่าสนใจมาศึกษาทั้งสิ้น 19 สิ่งทดลอง ได้แก่ Slow sodium tablet, Quinine sulphate, 50% Dextrose in water, 7.05% Sodium chloride, 23.5% Sodium chloride, 25%Mannitol, Vitamin E, Prazosin, L-Carnitine, Vitamin C, Vitamin E plus Vitamin C, Creatine monohydrate, Vitamin E plus L-Carnitine, Reflexology, Gabapentin, Massage, Acupressure , Music และ Vitamin K2 เป็นต้น ซึ่งมีทั้งรูปแบบการใช้ยาและไม่ใช้ยา และการใช้ยาที่มีทั้งรูปแบบใช้ยาเดี่ยวและยาร่วมกับยาชนิดอื่น งานวิจัยทั้งหมดได้ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ.1973 ถึงปี ค.ศ.2022 โดยได้ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา 7 ฉบับ ประเทศอิหร่าน 5 ฉบับ ประเทศตุรกี 2 ฉบับ ประเทศอิตาลี 2 ฉบับ ประเทศสกอตแลนด์ 1 ฉบับ ประเทศแคนาดา 1 ฉบับ ประเทศเยอรมนี 1 ฉบับ สาธารณรัฐประชาชนจีน 1 ฉบับ ประเทศไทย 1 ฉบับและประเทศไต้หวัน 1 ฉบับ ซึ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษามีช่วงอายุระหว่าง 18-85 ปี โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษทั้งสิ้น 1,179 ราย ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด(Hemodialysis patients; HD patients) 20 การศึกษา และอีก 1 การศึกษาที่ศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดและล้างไตทางหน้าท้อง(Peritoneal dialysis patients) มีการศึกษาในรูปแบบ cross over trial จำนวน 9 ฉบับ และรูปแบบ parallel trial จำนวน 13 ฉบับ โดยมีการศึกษาผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของสิ่งทดลองที่ส่งผลต่อความถี่ของการเกิดตะคริว(Frequency of Muscle cramps) จำนวน 19 การศึกษา โดยมีการแสดงผลลัพธ์ของความถี่ในการเกิดตะคริวในรูปแบบข้อมูลแบบต่อเนื่องจำนวน 9การศึกษา และผลลัพธ์ข้อมูลแบบสองทาง จำนวน 10 การศึกษา ซึ่งมีการแสดงผลในรูปแบบจำนวนค่าเฉลี่ยความถี่ที่เกิดตะคริวและจำนวนร้อยละการเกิดตะคริว การศึกษาผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของสิ่งทดลองที่ส่งผลต่อความรุนแรงของการเกิดตะคริว(Severity of Muscle cramps) จำนวน 14 การศึกษา ซึ่งมีการใช้เครื่องมือในการวัดผลลัพธ์คือ มาตรฐานวัดความเจ็บปวดด้วยวาจา(Verbal rating scale, VRS) จำนวน 4การศึกษา มาตรฐานวัดความเจ็บปวดด้วยตัวเลข(Numerical rating scale, NRS) จำนวน 5 การศึกษา และมาตรฐานวัดความเจ็บปวดด้วยสายตา (Visual analogue scale, VAS) จำนวน 5 การศึกษา ซึ่งเป็นเครื่องมือวัดความเจ็บปวดด้านเดียว (Unidimensional tool) โดยเครื่องมือวัดความเจ็บปวดทางด้านเดียว ได้แก่ มาตรฐานวัดความเจ็บปวดด้วยวาจา(Verbal rating scale, VRS) เป็นการประเมินอาการปวดโดยให้ผู้ป่วยบอกหรือแจ้งว่ามีอาการจากไม่ปวดจนถึงปวดมากที่สุด โดยจัดเป็นลำดับนิยมแบ่งเป็น ไม่ปวด ปวดเล็กน้อย ปวดปานกลาง ปวดมาก และปวดมากที่สุด มาตรฐานวัดความเจ็บปวดด้วยตัวเลข (Numerical rating scale, NRS) เป็นการประเมินโดยใช้ตัวเลขมาประเมินระดับความรุนแรงของอาการปวด เช่น การใช้ตัวเลข 0 ถึง 10 มาประเมิน โดยให้เลข 0 หมายถึง ไม่มีอาการปวด และเลข 10 หมายถึงปวดมากที่สุด เป็นต้น และ มาตรฐานวัดความเจ็บปวดด้วยสายตา(Visual analogue scale,

VAS) เป็นเครื่องมือวัดความเจ็บปวดที่ประกอบด้วยเส้นตรงไม่มีตัวเลขยาว 10 เซนติเมตร โดยซ้ายมือเขียนว่าไม่ปวด และขวามือเขียนว่า ปวดจนทนไม่ได้ ให้ผู้ป่วยกากบาทไปบนเส้นและผู้ประเมินวัดคะแนนความปวดจากมาตราส่วนด้านหลัง โดยการศึกษาที่มีการแสดงผลของความสามารถในการเกิดตะคริวในการนำข้อมูลมาวิเคราะห์รูปแบบข้อมูลแบบต่อเนื่องจำนวน 10 การศึกษา และผลลัพธ์ข้อมูลแบบสองทาง จำนวน 2 การศึกษา รวม 10 การศึกษาและการศึกษาที่มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากสิ่งทดลองจำนวน 12 การศึกษา โดยการศึกษาที่คัดเข้าส่วนใหญ่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เคยมีอาการตะคริว ทั้งการเกิดตะคริวระหว่างทำการฟอกเลือด ตะคริวหลังฟอกเลือด ตะคริวที่สัมพันธ์จากการฟอกเลือด(Hemodialysis-associated muscle cramp ,HAMC)และการเกิดตะคริวเมื่ออยู่ที่บ้าน โดยไม่ได้ระบุตำแหน่งการเกิดตะคริวมีเพียงการศึกษาของ Roca ปี1992 และMastnardo ปี 2016 ที่ระบุตำแหน่งการเกิดตะคริวที่การศึกษาคือ บริเวณน่องและขา ซึ่งระยะเวลาในการได้รับสิ่งทดลองในแต่ละการศึกษาพบตั้งแต่ 1-24 สัปดาห์

สิ่งทดลองที่นำมาศึกษาในงานวิจัยมีทั้งรูปแบบการใช้ยาและไม่ใช้ยา โดยการใช้ยามีทั้งรูปแบบการรับประทานและการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยมีทั้งการให้ยาเดี่ยวเปรียบเทียบกับการให้ยาร่วมกับยาอื่น พบว่ามี สิ่งที่นำมาศึกษาทั้งสิ้น 19 สิ่งทดลอง ได้แก่ slow sodium tablet, Quinine sulphate, 50%Dextrose in water, 7.05% Sodium chloride, 23.5% Sodium chloride, 25%Mannitol, Vitamin E, Prazosin, L-Carnitine, Vitamin C, Vitamin E plus Vitamin C, Creatine monohydrate, Vitamin E plus L-Carnitine, Reflexology, Gabapentin, Massage, Acupressure , Music และ Vitamin K2 เป็นต้น ซึ่งการศึกษาของCatto และคณะ ปี 1973 มีการศึกษาการให้ slow sodium ในรูปแบบเม็ดที่ค่อยๆปลดปล่อย โดยรับประทานปริมาณโซเดียม 140 mEq ต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอก ระยะเวลาศึกษา 8 สัปดาห์ การศึกษาของ Khaji และคณะ ปี 1976 ศึกษาผลของการให้ Quinine sulphate เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยปริมาณยาที่ใช้ขนาด 320 มิลลิกรัมต่อวัน ในรูปแบบยารับประทาน ระยะเวลาในการศึกษา 12 สัปดาห์ การศึกษาของ Neal และคณะ ปี 1981 การศึกษาการให้สารน้ำที่มีความดันออสโมติกสูง (Hypertonic solution) คือ 50%Dextrose in water (D50W) เปรียบเทียบกับยาหลอกที่เป็น standard treatment คือ 5%Dextrose in water(D5W) ให้ หลัง dialysis (15-18 dialysis) ปริมาตร 100 มิลลิลิตร รูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ระยะเวลาในการศึกษา 6 สัปดาห์ การศึกษาของ Shermanและคณะ ปี1982 การศึกษาการให้สารน้ำที่มีความดันออสโมติกสูง (Hypertonic solution) ได้แก่ 50%Dextrose in water, 7.05%Sodium chloride เป็น ต้น เปรียบเทียบกับยาหลอกที่เป็น standard treatment คือ 5%Dextrose in water (D5W) ให้หลัง dialysis (32-35 dialysis) ปริมาตร 50 มิลลิลิตร รูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ระยะเวลาในการศึกษา 12 สัปดาห์ การศึกษาของ Bellinghieri และคณะ ปี 1983 เป็นการศึกษาล้างแทรกแซงคือ

L-Carnitine รูปแบบรับประทานวันละ 2 กรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยให้เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ การศึกษาของ Ahmad และคณะ ปี 1990 การศึกษา L-Carnitine เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกที่เป็น standard treatment คือ 0.9% NaCl โดยการให้รูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำ ที่คำนวณให้ปริมาณ L-Carnitine 20 มก./กก./วัน โดยให้ 0.9 % NaCl ในปริมาตรเดียวกัน ระยะเวลาในการศึกษา 8 สัปดาห์ การศึกษาของ Canzanello และคณะ ปี 1991 การศึกษาการให้สารน้ำที่มีค่าออสโมติกสูง(Hypertonic solution) คือ 50%Dextrose in water, 23.5% Sodium chloride และ 25% Mannitol เป็นต้น เปรียบเทียบกันระหว่างสารละลายที่มีค่าออสโมติกสูง รูปแบบการให้โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ระยะเวลาในการศึกษา 2 สัปดาห์ การศึกษา Roca และคณะ ปี 1992 ศึกษาการใช้ Quinine เปรียบเทียบการได้รับ Vitamin E และยาหลอก โดยมีการให้ในรูปแบบรับประทาน ซึ่ง Quinine ขนาด 325 มิลลิกรัม , Vitamin E ขนาด 400 IU กับยาหลอก ระยะเวลาในการศึกษา 4 สัปดาห์ การศึกษาของ Sidhom และคณะ ปี 1994 การศึกษาผลของการให้ Prazosin รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน(suspensions)เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยมีการให้ในรูปแบบรับประทาน ขนาดยาที่ใช้คือ 0.25-1.0 มิลลิกรัมต่อวัน ระยะเวลาในการศึกษา 16 สัปดาห์ (16 dialysis) การศึกษาของ Thomas และคณะ ปี 1999 การศึกษา L-carnitine เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 10 มก./กก./วัน ระยะเวลาในการศึกษา 4 สัปดาห์ การศึกษา khajehdehi และคณะ ปี 2001 ศึกษาการให้สิ่งทดลอง Vitamin E , Vitamin C , Vitamin E plus C เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก ให้สิ่งทดลองรูปแบบรับประทาน โดยให้ Vitamin E ขนาด 400 mg Vitamin C ขนาด 250 mg วันละครั้ง ระยะเวลาในการศึกษา 8 สัปดาห์ การศึกษา Chang และคณะ ปี 2002 การศึกษาให้สิ่งทดลอง Creatine monohydrate รูปแบบผงแห้ง(dry powders) เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก โดยให้ในรูปแบบรับประทาน ละลายผงยา creatine 12 กรัม กับน้ำปริมาตร 100 มล. รับประทานก่อน dialysis ระยะเวลาในการศึกษา 4 สัปดาห์ การศึกษาของ Jintana และคณะ ปี 2010 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดซึ่งทำการนัดกดจุดฝ่าเท้าครั้งละ 30 นาที/ครั้ง หลังเริ่มฟอกเลือดประมาณ 1.5 – 2 ชม. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 4 สัปดาห์ การศึกษา Sagheb และคณะ ปี 2012 ศึกษาการให้สิ่งทดลอง Vitamin E , Vitamin C , Vitamin E plus C เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก ให้สิ่งทดลองรูปแบบรับประทาน โดยให้ Vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol) ขนาด 400 mg และ Vitamin C ขนาด 200 mg วันละครั้ง ระยะเวลาในการศึกษา 4 สัปดาห์ การศึกษา Tayebi และคณะ ปี 2013 ศึกษาการให้สิ่งทดลอง Vitamin E , L-Carnitine และ Vitamin E plus L-Carnitine เปรียบเทียบกับยาหลอก (No treatment) โดยมีการให้ในรูปแบบรับประทาน ขนาดยาที่ใช้ Vitamin E 200 IU/วัน และ L-Carnitine 500 mg/วัน ระยะเวลาในการศึกษา 45 วัน (ประมาณ 6 สัปดาห์) การศึกษาของ Ozdemir และคณะปี 2013 ได้ศึกษาการนวดกดจุดสะท้อนเท้า(Foot reflexology) โดยทำการนวด

กวดจุดบริเวณเท้าสองข้าง 30 นาที เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ระยะเวลาในการศึกษา 1 สัปดาห์ การศึกษาของ Kutlu และคณะปี 2014 การศึกษาเพลง (Music) ที่มีการบรรเลงเปียโนและไวโอลิน ซึ่งเปิดเพลงก่อนทำการฟอก 30 นาที ระยะเวลาในการศึกษา 4 สัปดาห์ การศึกษาของ Mousavi และคณะ ปี 2015 การศึกษาการใช้ Gabapentin เปรียบเทียบกับยาหลอก รูปแบบรับประทาน โดยใช้ Gabapentin ขนาด 300 มก.ต่อวัน รับประทานก่อน Dialysis ระยะเวลาในการศึกษา 4 สัปดาห์ การศึกษาของ Mastardo และคณะ ปี 2016 ได้ศึกษาสิ่งทดลองที่ไม่ใช่ยาคือการนวด(Massage) เปรียบเทียบกับการดูแลตามมาตรฐาน(Usual care) ก่อนการฟอกเลือดนาน 20 นาที โดยนวด บริเวณตั้งแต่หัวเข่า ขาและเท้า โดยนวด 20 นาที ระยะเวลาในการศึกษา 2 สัปดาห์ การศึกษาของ Mohamadi และคณะปี 2016 ซึ่งมีการศึกษาการกดจุด(Acupressure) โดยมีการกดจุดลงประมาณ 2 เซนติเมตร นาน 15 นาทีต่อครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีการกดจุดลึก 0.2 ซม. ระยะเวลาในการศึกษา 3 สัปดาห์ การศึกษาของ Burrai และคณะ ปี 2018 ศึกษาการฟังร้องดนตรีสดโดย เพลงขับร้องโดยพยาบาลที่ทำการฝึกซ้อมมา ขับร้องระยะเวลานาน 15 นาทีต่อครั้งหลังจากทำการ ฟอกเลือดไป 4 ชม. ระยะเวลาในการศึกษา 15 วัน การศึกษา D.XU และคณะ ปี 2022 การศึกษาสิ่ง ทดลองคือ Vitamin K2 เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก โดยให้รูปแบบรับประทานปริมาณ 360 ไมโครกรัมต่อวัน ระยะเวลาในการให้สิ่งทดลองนาน 8 สัปดาห์ โดยสิ่งแทรกแซงและรูปแบบการใช้ แสดงดังตารางที่ 10 และลักษณะของผลลัพธ์ของงานวิจัยแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 10 แสดงสิ่งแทรกแซงและรูปแบบสิ่งแทรกแซงที่ได้รับ

No.	Authors, Year	Interventions	Dosage regimen
1	Catto, 1973	Slow sodium	การให้ Slow sodium chloride 600 mg/tab. (140 mEq) รูปแบบรับประทาน จำนวน 14 เม็ด ระหว่างฟอก ระยะเวลา 8 สัปดาห์
2	Khaji, 1976	Quinine sulphate	การให้ Quinine ขนาด 320 mg รูปแบบ รับประทานก่อนทำการฟอกเลือด จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 12 สัปดาห์
3	Neal, 1981	50% Dextrose in water	50% Dextrose in water ปริมาตร 1 dL รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำระหว่างฟอก เลือด

## ตารางที่ 10 (ต่อ)

No.	Authors, Year	Interventions	Dosage regimen
4	Sherman, 1982	7.05% Sodium chloride	7.05% Sodium chloride ปริมาตร 50 ml รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำระหว่างพอกเลือด
		50% Dextrose in water	50% Dextrose in water ปริมาตร 50 ml รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำระหว่างพอกเลือด
5	Bellinghieri, 1983	L-Carnitine	L-Carnitine รูปแบบรับประทานขนาด 2 กรัมต่อวัน ระยะเวลา 8 สัปดาห์
6	Ahmad, 1990	L-Carnitine	L-Carnitine รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 20 mg/kg/day โดยฉีดหลังทำ Dialysis ระยะเวลา 8 สัปดาห์
7	Canzenello, 1991	50% Dextrose in water	50% Dextrose in water ปริมาตร 50 mL รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ระหว่าง Dialysis ระยะเวลา 2 สัปดาห์
		25% mannitol	25% mannitol ปริมาตร 100 mL รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ระหว่าง Dialysis ระยะเวลา 2 สัปดาห์
		23.5% Sodium chloride	23.5% Sodium chloride ปริมาตร 16 mL รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ระหว่าง Dialysis ระยะเวลา 2 สัปดาห์
8	Roca, 1992	Vitamin E	Vitamin E ขนาด 400 IU รูปแบบรับประทาน วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนทุกวัน
		Quinine	Quinine ขนาด 325 mg รูปแบบรับประทาน วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนทุกวัน
9	Sidhom, 1994	Prazosin	Prazosin รูปแบบรับประทานขนาดอยู่ในช่วง 0.25 -1 mg ต่อครั้ง ติดตามทั้งสิน 16 ครั้งในการทำ Dialysis
10	Thomas ,1999	L-Carnitine	L-Carnitine รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 10 mg/kg หลังทำ Dialysis ระยะเวลา 4 สัปดาห์
11	Khajedehe, 2001	Vitamin E	Vitamin E ขนาด 400 mg ต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 8 สัปดาห์
		Vitamin C	Vitamin C ขนาด 250 mg ต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 8 สัปดาห์
		Vitamin E and C	Vitamin E 400 mg ร่วมกับ Vitamin C 250 mg ต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 8 สัปดาห์

ตารางที่ 10 (ต่อ)

No.	Authors, Year	Interventions	Dosage regimen
12	Chang, 2002	Creatine monohydrate	Creatine monohydrate ขนาด 12 กรัม รูปแบบผงชงผสมน้ำ 100 mL ดื่มน้ำก่อนทำ Dialysis 5 นาที ระยะเวลา 4 สัปดาห์
13	Jintana, 2010	Reflexology	การนวดกดจุดฝ่าเท้าครั้งละ 30 นาที/ครั้ง หลังเริ่มฟอกเลือดประมาณ 1.5 – 2 ชม. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์
14	Sagheb, 2012	Vitamin E	Vitamin E ขนาด 400 mg ต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 8 สัปดาห์
		Vitamin C	Vitamin C ขนาด 200 mg ต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 8 สัปดาห์
		Vitamin E and C	Vitamin E 400 mg ร่วมกับ Vitamin C 200 mg ต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 8 สัปดาห์
15	Tyebi, 2013	Vitamin E	Vitamin E 200 mg ต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 45 วัน
		L-Carnitine	L-Carnitine 500 mg ต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 45 วัน
		Vitamin E and L-Carnitine	Vitamin E 200 mg ร่วมกับ L-Carnitine 500 mg ต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 45 วัน
16	Ozdermir, 2013	Reflexology	การนวดกดจุดสะท้อนฝ่าเท้า 2 ข้าง นานครั้งละ 30 นาที
17	Kutlu, 2014	Music	การฟังดนตรี (ไวโอลินและเปียโน) นาน 30 นาทีระหว่างฟอกเลือด จำนวน 12 ครั้ง ฟอกเลือด
18	Mousavi ,2015	Gabapentin	Gabapentin รูปแบบรับประทาน ขนาด 300 mg ต่อวัน ให้ก่อน HD ประมาณ 5 นาที นาน 4 สัปดาห์
19	Mastnado,2016	Massage	การนวดระหว่างที่ฟอกเลือด 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ นาน 20 นาทีต่อครั้ง
20	Mohmadi,2016	Acupressure	การนวดกดจุดลึก 2 ซม.ก่อนเริ่ม HD 15 นาที ในตำแหน่ง B57, GV26, LV3, CV4, CV6, K1, LU7 และ LU9 ครั้งละ 15 นาที โดยทำ 3 ครั้งต่อสัปดาห์



ตารางที่ 10 (ต่อ)

No.	Authors, Year	Interventions	Dosage regimen
21	Burrai, 2018	Music	การฟังร้องเพลงระยะเวลา 15 นาทีต่อครั้งหลังจากทำการฟอกเลือดไป 4 ชม. ระยะเวลา 15 วัน
22	D.XU, 2022	Vitamin K2	Vitamin K2 รูปแบบรับประทาน วันละ 360 µg ต่อวัน ต่อเนื่อง 8 สัปดาห์

ตารางที่ 11 ลักษณะของสิ่งทดลองและผลลัพธ์ที่ศึกษาของงานวิจัย

ผู้แต่ง , ปี (ค.ศ.)	ประเทศ	สิ่งทดลอง	สิ่งควบคุม	ผลลัพธ์ที่มีการศึกษาและรายงาน		
				ความถี่ (Frequency)	ความรุนแรง (Severity)	อาการข้างเคียง (Side- effect)
Catto, 1973	สกอตแลนด์	Slow sodium	Placebo	Episode of muscle cramps/ dialysis	VAS	-
Khaji, 1976	สหรัฐอเมริกา	Quinine	Placebo	Episode of muscle cramps/ dialysis	VRS	Over all adverse effect of quinine
Neal, 1981	สหรัฐอเมริกา	50% Dextrose	5% Dextrose	Episode of muscle cramps/ dialysis	-	-
Sherman, 1982	แคนาดา	7.05% NaCl, 50% Dextrose	5% Dextrose	Episode of muscle cramps/ dialysis	-	Over all adverse effect
Bellinghieri, 1983	อิตาลี	L-Carnitine	Placebo	Episode of muscle cramps/ dialysis	VRS	-

ตารางที่ 11 (ต่อ)

ผู้แต่ง , ปี (ค.ศ.)	ประเทศ	สิ่งทดลอง	สิ่งควบคุม	ผลลัพธ์ที่มีการศึกษาและรายงาน		
				ความถี่ (Frequency)	ความรุนแรง (Severity)	อาการข้างเคียง (Side- effect)
Ahmad, 1990	สหรัฐอเมริกา	L-carnitine	0.9% NaCl	Episode of muscle cramps/ patients	-	-
Canzanello, 1991	สหรัฐอเมริกา	50% Dextrose 23.5%NaCl 25% Mannitol	-	Episode of muscle cramps/ dialysis	NRS	Flushing, Hyperglyce- mia, Hyperna- tremia, Hyper- chloremia
Roca, 1992	สหรัฐอเมริกา	Vitamin E Quinine	Placebo	Episode of muscle cramps/ patients	VRS	-
Sidhom, 1994	สหรัฐอเมริกา	Prazosin	Placebo	Episode of muscle cramps/ dialysis	NRS	Hypotension
Thomas, 1999	เยอรมนี	L-Carnitine	Placebo	-	VAS	Over all adverse effect
Khajehdehi, 2001	อิหร่าน	Vitamin E Vitamin C Vitamin E +C	Placebo	Episode of muscle cramps/ patients	VRS	Over all adverse effect
Chang, 2002	ไต้หวัน	Creatine	Placebo	Episode of muscle cramps/ dialysis	-	Over all adverse effect of Creatine

ตารางที่ 11 (ต่อ)

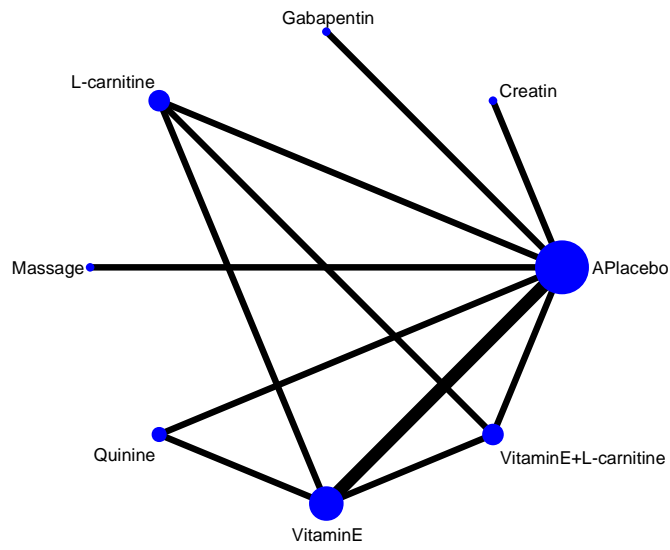
ผู้แต่ง , ปี (ค.ศ.)	ประเทศ	สิ่งทดลอง	สิ่งควบคุม	ผลลัพธ์ที่มีการศึกษาและรายงาน		
				ความถี่ (Frequency)	ความรุนแรง (Severity)	อาการข้างเคียง (Side- effect)
Jintana, 2010	ไทย	Reflexology	Usual care	% reduce of muscle cramp	-	-
Sagheb, 2012	อิหร่าน	Vitamin E Vitamin C Vitamin E+C	Placebo	-	VAS	Over all adverse effect
Tayebi, 2013	อิหร่าน	Vitamin E L-Carnitine Vitamin E + L-Carnitine	Placebo	Episode of muscle cramps/ dialysis	-	Over all adverse effect
Ozdemir, 2013	ตุรกี	Reflexology	Usual care	-	VAS	-
Kutlu, 2014	ตุรกี	Music	Usual care	Episode of muscle cramps/ patients	-	-
Mousavi, 2015	อิหร่าน	Gabapentin	Placebo	Episode of muscle cramps/ patients	NRS	Over all adverse effect
Mastnardo, 2016	สหรัฐอเมริกา	Massage	Usual care	Episode of muscle cramps/ patients	-	Over all adverse effect
Mohamadi, 2016	อิหร่าน	Acupressure	Usual care	Episode of muscle cramps/ dialysis	NRS	-
Burrai, 2018	อิตาลี	Music	Usual care	% Episode of muscle cramps/ patients	VAS	-
D.XU, 2022	สาธารณรัฐ ประชาชนจีน	Vitamin K2	Placebo	Episode of muscle cramps/ patients	NRS	GI Side - effect

จากข้อมูลผลลัพธ์ที่เราสนใจพบว่าในแต่ละการศึกษามีการวัดค่าผลลัพธ์โดยหน่วยที่ใช้ในการติดตามมีทั้งต่อจำนวนผู้ป่วยและผลลัพธ์ต่อจำนวนการ dialysis ซึ่งผลลัพธ์หลักที่เราต้องการศึกษาในส่วนของลดความถี่ต่อการเกิดตะคริวและการลดความรุนแรงต่อการเกิดตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดแก่ผู้ป่วย จากการศึกษาที่รายงานผลลัพธ์ต่อจำนวนผู้ป่วยได้ผลการศึกษาดังนี้

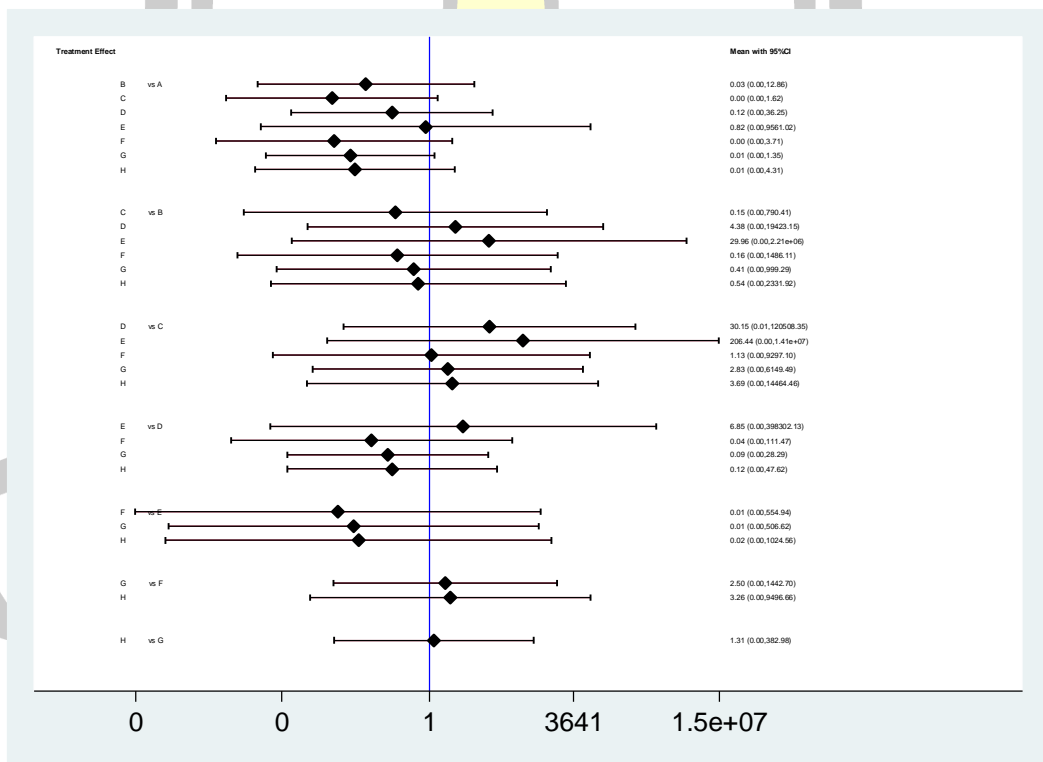
### **ประสิทธิผลในด้านการลดความถี่ (Frequency) ในการเกิดตะคริว**

เมื่อนำข้อมูลที่วัดผลการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตโดยประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวที่มีการรายงานผลค่าเฉลี่ยของการเกิดตะคริวรูปแบบข้อมูลที่มีค่าต่อเนื่องจำนวน 5 ฉบับ นำมาวาดกราฟเครือข่ายสิ่งแทรกแซง พบว่ามีสิ่งแทรกแซงทั้งหมด 8 ชนิด คือ 1) การให้ Creatine รูปแบบรับประทานขนาด 2) การให้ Gabapentin รูปแบบรับประทานขนาด 3) การให้ L-Carnitine รูปแบบรับประทาน 4) Massage การนวดกดจุด 5) การให้ Quinine รูปแบบรับประทาน 6) การให้ Vitamin E รูปแบบรับประทาน 7) การให้ Vitamin E รูปแบบรับประทานร่วมกับ L-Carnitine รูปแบบรับประทาน และ 8) ยาหลอก (Placebo) จากงานวิจัยของ Roca ปี 1992, Chang ปี 2002, Tayebi ปี 2013, Mousavi ปี 2015 และ Mastnado ปี 2016 ซึ่งการเชื่อมโยงเป็นเครือข่ายสร้างแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงผลลัพธ์ของหลักฐานทางตรง (Direct evidence) ระหว่างยาแต่ละชนิด โดยวงกลมที่บแทนยาแต่ละชนิด และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยของยานั้นๆ ซึ่งจากภาพจะเห็นได้ว่า ยาหลอก (Placebo) มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมาคือ Vitamin E และ L-Carnitine ตามลำดับ ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมที่บหมายถึงยาที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน โดยความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่ยาเปรียบเทียบนั้นๆ ซึ่งพบยาหลอก (Placebo) ถูกนำมาเปรียบเทียบกับยาต่างๆ แสดงในภาพประกอบที่ 9 โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในเครือข่ายจำนวน 204 ราย

พหุ ประสิทธิภาพ

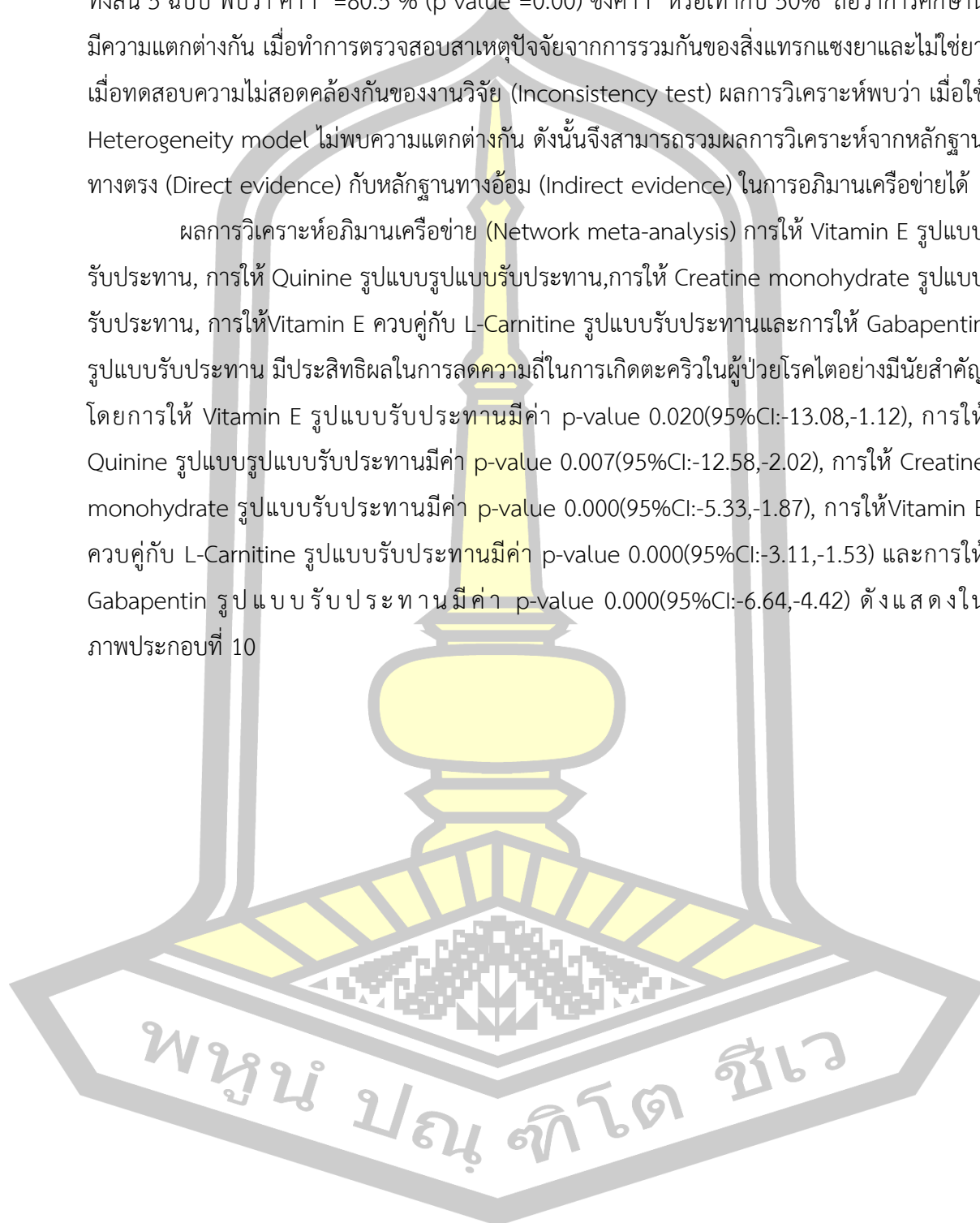


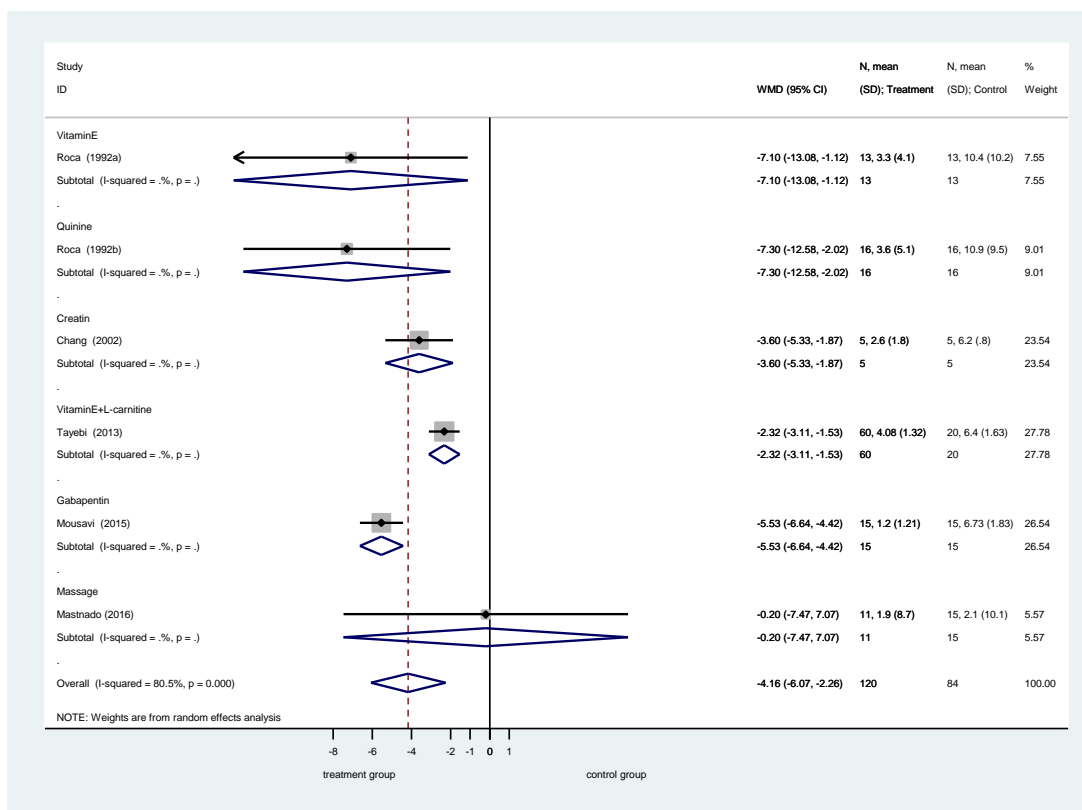
ภาพประกอบที่ 9 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่าย 5 ฉบับที่ประเมินประสิทธิผลในด้านการลดความถี่ (Frequency) ในการเกิดตะคริวที่ผลลัพธ์เป็นค่าต่อเนื่อง



จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 5 ฉบับ พบว่า ค่า  $I^2 = 80.5\%$  ( $p$  value = 0.00) ซึ่งค่า  $I^2$  หรือเท่ากับ 50% ถือว่าการศึกษานี้มีความแตกต่างกัน เมื่อทำการตรวจสอบสาเหตุปัจจัยจากการรวมกันของสิ่งแทรกแซงยาและไม่ใช้ยา เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) ผลการวิเคราะห์พบว่า เมื่อใช้ Heterogeneity model ไม่พบความแตกต่างกัน ดังนั้นจึงสามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ในการห่อภิมาณเครือข่ายได้

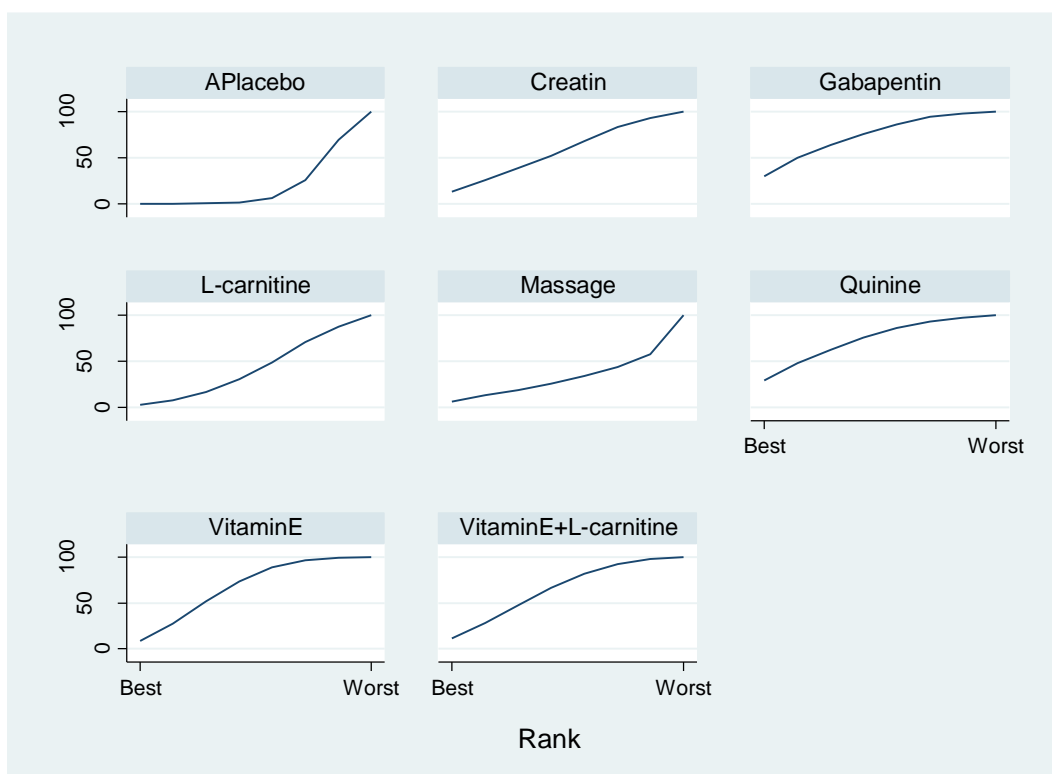
ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) การให้ Vitamin E รูปแบบรับประทาน, การให้ Quinine รูปแบบรับประทาน, การให้ Creatine monohydrate รูปแบบรับประทาน, การให้ Vitamin E ควบคู่กับ L-Carnitine รูปแบบรับประทานและการให้ Gabapentin รูปแบบรับประทาน มีประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวในผู้ป่วยโรคไตอย่างมีนัยสำคัญ โดยการให้ Vitamin E รูปแบบรับประทานมีค่า  $p$ -value 0.020(95%CI:-13.08,-1.12), การให้ Quinine รูปแบบรับประทานมีค่า  $p$ -value 0.007(95%CI:-12.58,-2.02), การให้ Creatine monohydrate รูปแบบรับประทานมีค่า  $p$ -value 0.000(95%CI:-5.33,-1.87), การให้ Vitamin E ควบคู่กับ L-Carnitine รูปแบบรับประทานมีค่า  $p$ -value 0.000(95%CI:-3.11,-1.53) และการให้ Gabapentin รูปแบบรับประทานมีค่า  $p$ -value 0.000(95%CI:-6.64,-4.42) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 10





ภาพประกอบที่ 10 แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของสิ่งแทรกแซงในด้านการลดความถี่ในการเกิดตะคริว

การแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์เปรียบเทียบด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริว ในรูปแบบของ SUCRA และ pbest โดย SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) พิจารณาประสิทธิผลของยาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง แสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูงในช่วงต้นของกราฟ (Best) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ pbest (Probability of being best) ที่บ่งบอกถึงเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลดีที่สุด จากผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าสิ่งแทรกแซงที่มีโอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาดีที่สุดสามลำดับแรก คือ 1) Gabapentin รูปแบบรับประทาน 300 mg ต่อวัน มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA เท่ากับ 29.8% 2) Quinine รูปแบบรับประทานขนาด 325 mg ต่อวัน มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA เท่ากับ 28.7 % 3) Creatine monohydrate รูปแบบรับประทาน 12 กรัม ต่อวัน มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA เท่ากับ 12.8% ดังแสดงในภาพประกอบที่ 10 และตารางที่ 12 แสดง SUCRA และ pbest



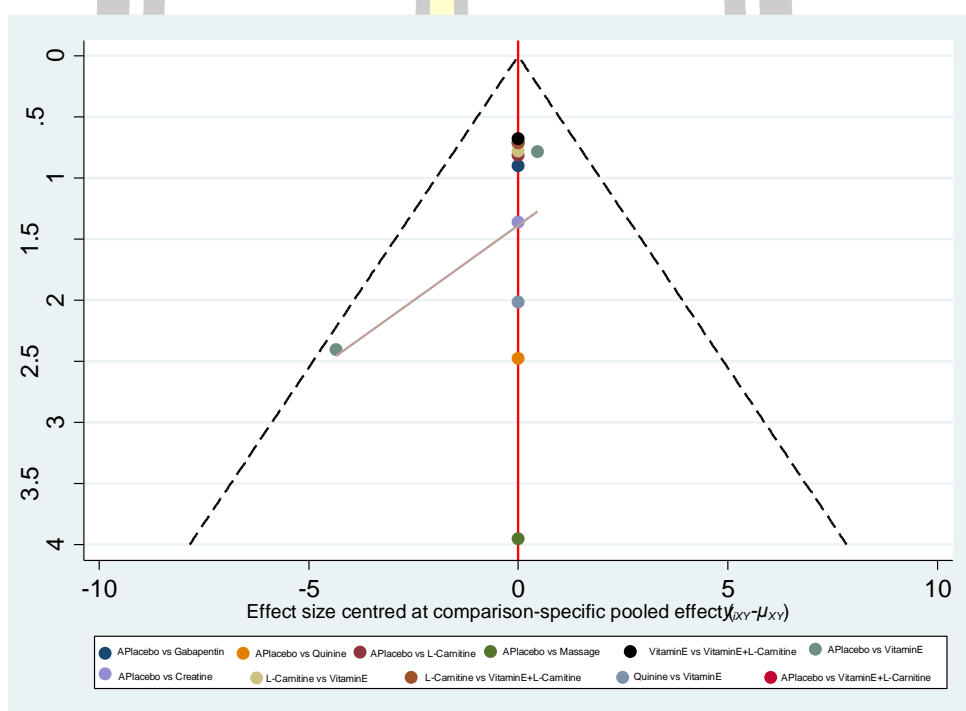
ภาพประกอบที่ 11 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA ด้านประสิทธิภาพของยาที่ลดความถี่ของการเกิดตะคริว rank min

ตารางที่ 10 แสดง SUCRA และ pbest ประสิทธิภาพของยาที่ลดความถี่ของการเกิดตะคริว

Intervention	SUCRA	Prbest	MeanRank
Placebo	15.3	0.0	6.9
Creatin	53.6	12.1	4.2
Gabapentin	70.5	28.9	3.1
L-Carnitine	37.9	2.9	5.3
Massage	27.7	6.1	6.1
Quinine	70.0	28.6	3.1
Vitamin E	63.9	8.9	3.5
Vitamin E+L-Carnitine	61.2	12.6	3.7

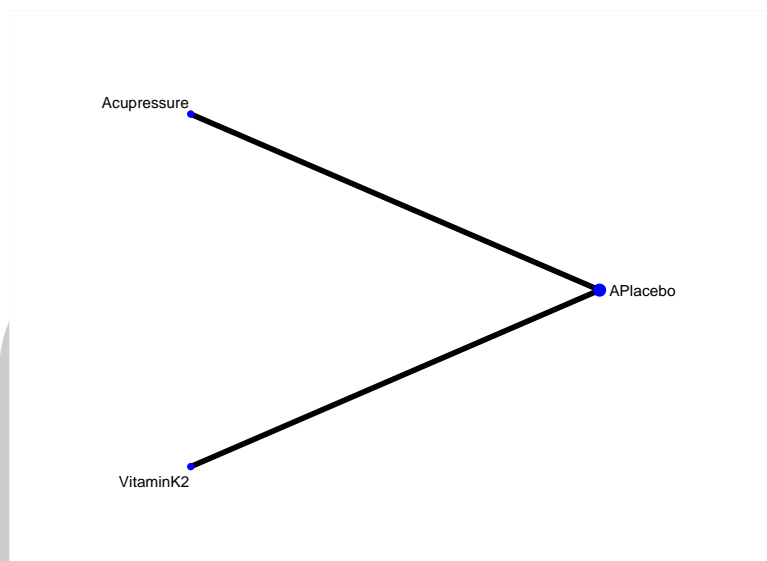


ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อภิ  
มานนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ใน  
การทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวที่มีการรายงานผล  
ค่าเฉลี่ยของการเกิดตะคริวรูปแบบข้อมูลที่มีค่าต่อเนื่องจำนวน 5 ฉบับ ซึ่งผลการทดสอบพบการ  
กระจายในส่วนยอดของกรวยซึ่งแสดงถึงการมีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ โดยการศึกษาเกือบทั้งหมดอยู่  
ภายใต้รูปกรวย จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ในภาพประกอบที่ 11



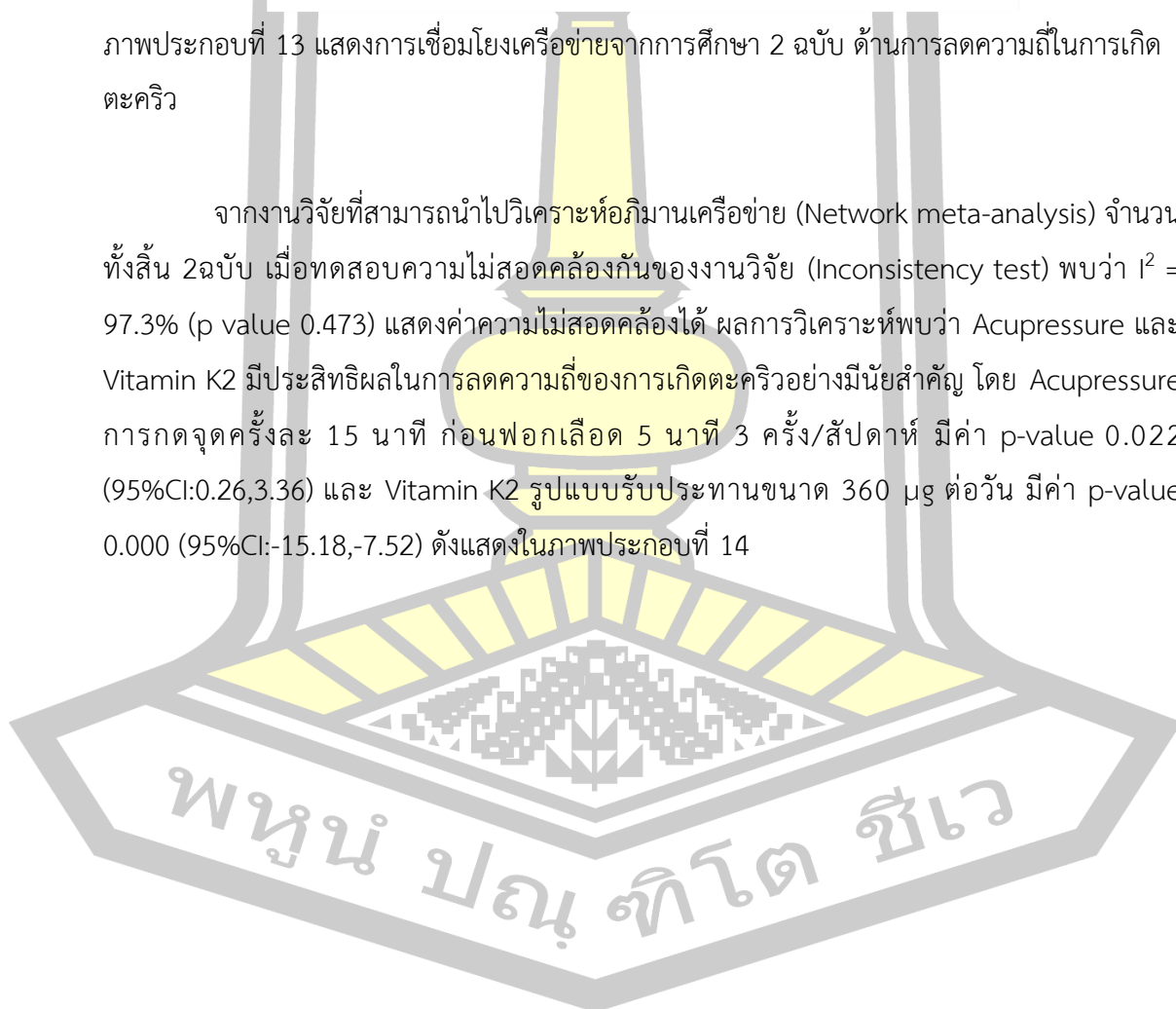
ภาพประกอบที่ 12 แสดงในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

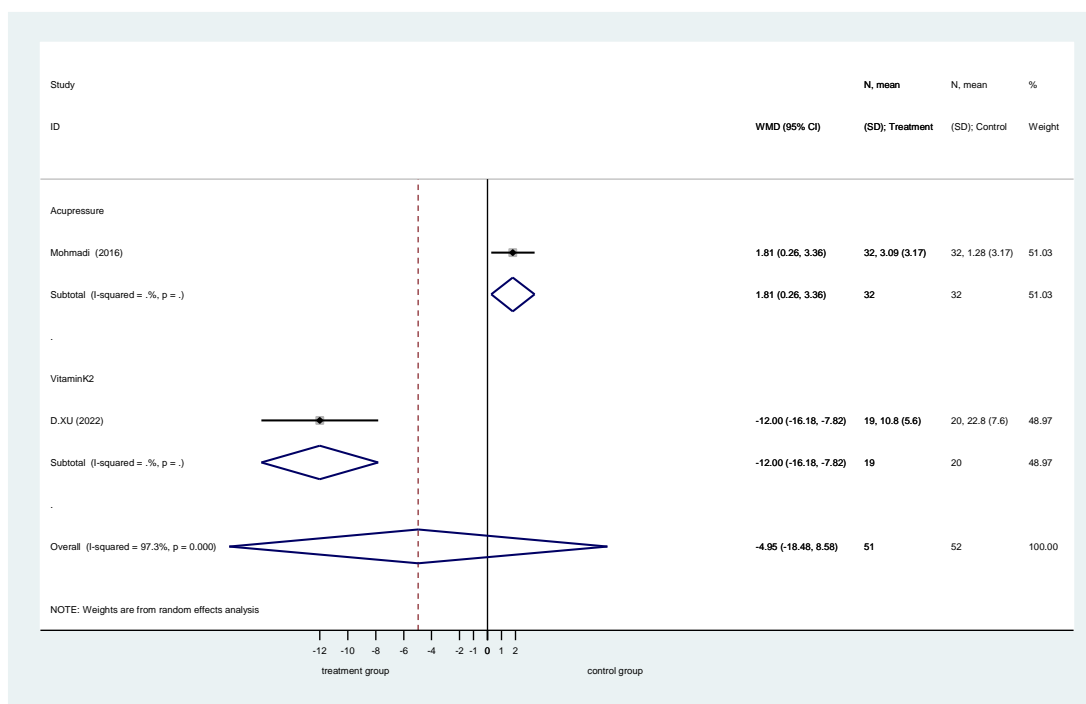
นอกจากนี้มีการศึกษาที่ได้ศึกษาทางด้านประสิทธิผลในด้านการลดความถี่(Frequency)ใน  
การเกิดตะคริวในผู้ป่วยโรคไต รายงานผลลัพธ์ต่อจำนวน Dialysis โดยการประเมินผลต่อความถี่ของ  
การเกิดตะคริวรูปแบบข้อมูลที่มีค่าต่อเนื่องจำนวน 2 ฉบับ พบสิ่งแทรกแซงทั้งหมด 3 ชนิด  
เปรียบเทียบกับยาหลอก คือ 1) การนวดกดจุด(Acupressure) 2) การให้Vitamin K2 3) ยา  
หลอก ซึ่งผลลัพธ์รายงานจากการศึกษาของ Mohmadi ปี 2016 และ D.XU ปี 2022 ซึ่งสามารถนำ  
ข้อมูลมาเชื่อมโยงเครือข่ายได้ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 12 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่ายการศึกษา 2  
ฉบับ มีจำนวน Dialysis เข้าร่วมเครือข่ายทั้งสิ้น 103 dialysis



ภาพประกอบที่ 13 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่ายจากการศึกษา 2 ฉบับ ด้านการลดความถี่ในการเกิดตะคริว

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 2ฉบับ เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่า  $I^2 = 97.3\%$  (p value 0.473) แสดงค่าความไม่สอดคล้องได้ ผลการวิเคราะห์พบว่า Acupressure และ Vitamin K2 มีประสิทธิผลในการลดความถี่ของการเกิดตะคริวอย่างมีนัยสำคัญ โดย Acupressure การกดจุดครั้งละ 15 นาที ก่อนฟอกเลือด 5 นาที 3 ครั้ง/สัปดาห์ มีค่า p-value 0.022 (95%CI:0.26,3.36) และ Vitamin K2 รูปแบบรับประทานขนาด 360  $\mu\text{g}$  ต่อวัน มีค่า p-value 0.000 (95%CI:-15.18,-7.52) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 14

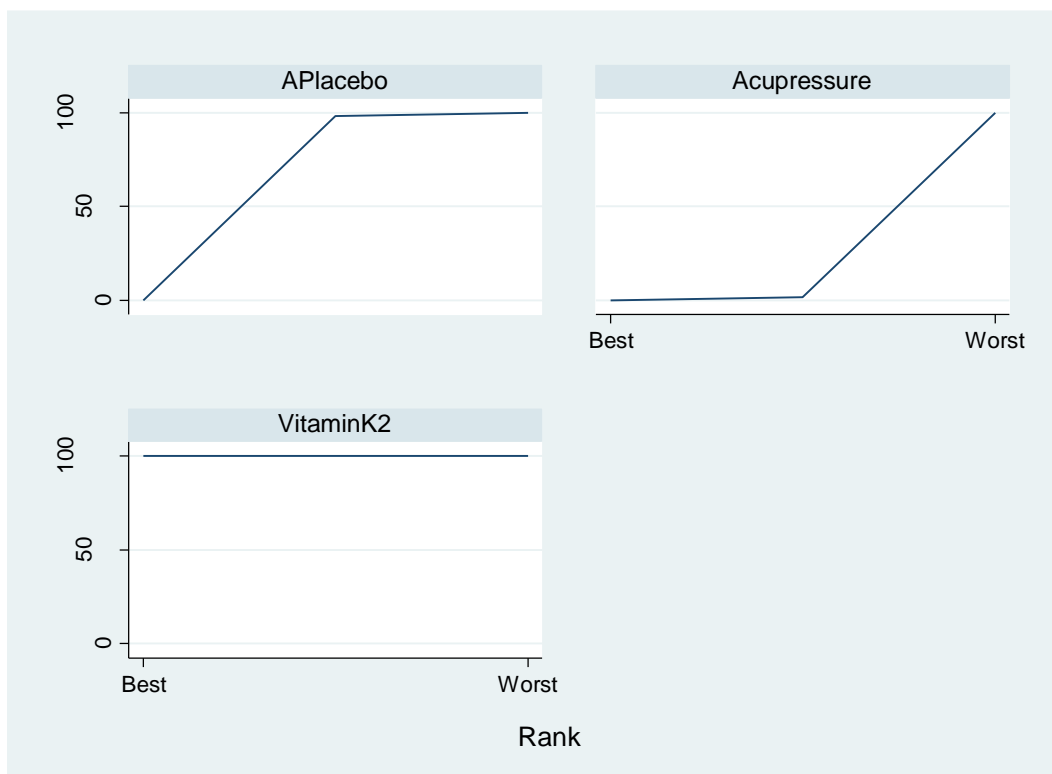




ภาพประกอบที่ 14 แสดงผลของการวิเคราะห์ห่อภิมาณด้านการลดความถี่ของการเกิดตะคริว

การแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์เปรียบเทียบด้านประสิทธิผลในการลดความรุนแรงในการเกิดตะคริว ในรูปแบบของ SUCRA, pbest โดย SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) พิจารณาประสิทธิผลของยาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง แสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูงในช่วงต้นของกราฟ (Best) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ pbest (Probability of being best) ที่บ่งบอกถึงเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลดีที่สุด จากผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่ายาที่มีโอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาที่ดีที่สุด ได้แก่ Vitamin K2 มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA เท่ากับ 100 % ดังแสดงในภาพประกอบที่ 15 และตารางที่ 13 แสดง SUCRA และ pbest

พหุ ประ โท ชี เว

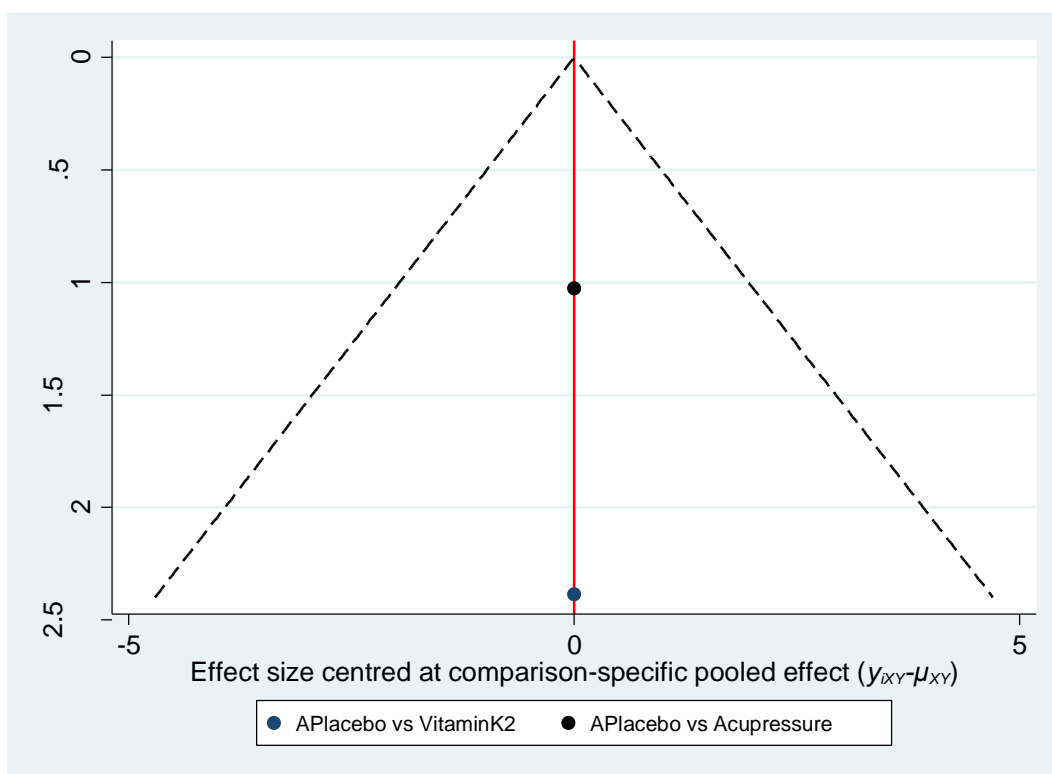


ภาพประกอบที่ 15 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA ด้านประสิทธิผลของยาที่ลดความรุนแรงของการเกิดตะคริว

ตารางที่ 11 แสดง SUCRA และ pbest ของประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริว

Intervention	SUCRA	PrBest	MeanRank
Placebo	49.0	0.0	2.0
Acupressure	1.0	0.0	3.0
Vitamin K2	100.0	100.0	1.0

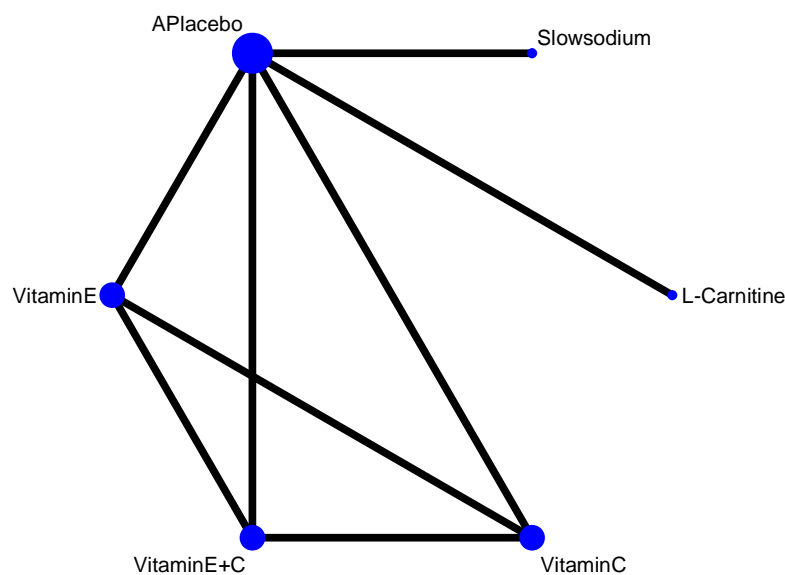
ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์อภิมานนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการศึกษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวที่มีการรายงานผลค่าเฉลี่ยของการเกิดตะคริวรูปแบบข้อมูลที่มีค่าต่อเนื่องจำนวน 2 ฉบับ ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจาย โดยการศึกษาเกือบทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวย จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 16



ภาพประกอบที่ 16 แสดงผลการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

### การประเมินผลต่อความถี่ของการเกิดตะคริวรูปแบบรูปแบบข้อมูลที่มีค่าสองทาง (Binary data)

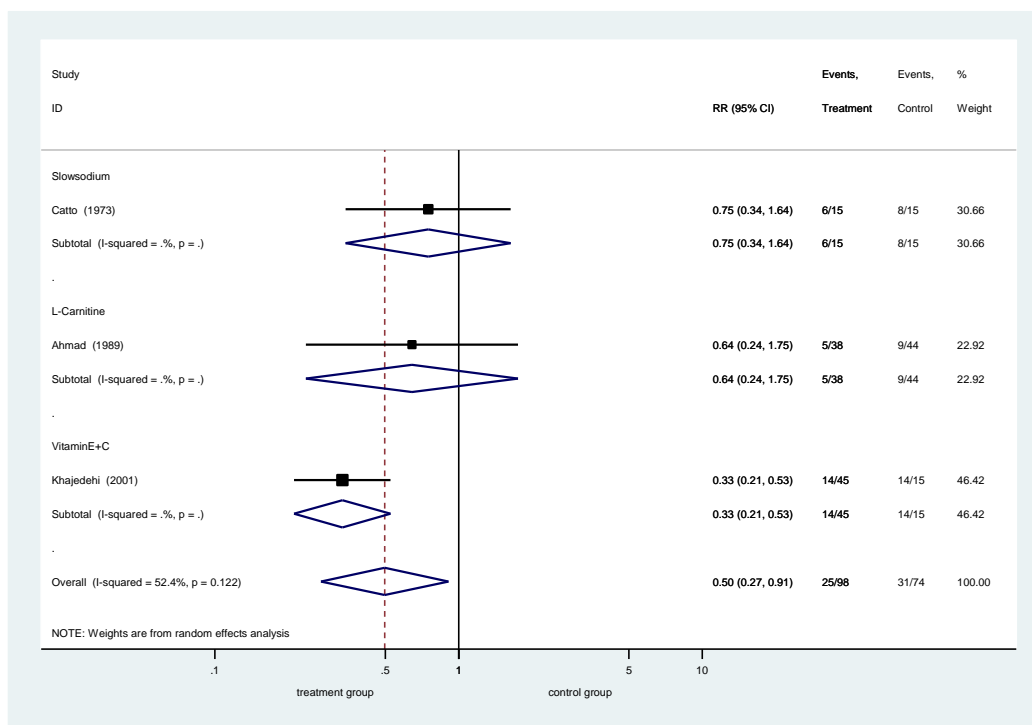
การประเมินผลต่อความถี่ของการเกิดตะคริวรูปแบบรูปแบบข้อมูลที่มีค่าสองทาง (Binary data) ที่มีการวัดค่าผลลัพธ์ต่อจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา มีการศึกษาจำนวน 3 ฉบับ ที่นำมาวาดกราฟเครือข่ายสิ่งแทรกแซง พบว่ามีสิ่งแทรกแซงทั้งหมด 6 ชนิดที่นำมาเปรียบเทียบ คือ 1) การให้ L-Carnitine รูปแบบการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 2) การให้โซเดียมคลอไรด์รูปแบบยาเม็ดที่มีอัตราการปลดปล่อยคงที่เป็นระยะเวลานาน 3) การให้ Vitamin C รูปแบบรับประทาน 4) การให้ Vitamin E รูปแบบรับประทาน 5) การให้ Vitamin C ควบคู่กันกับ Vitamin E รูปแบบรับประทาน 6) ยาหลอก จากผลลัพธ์งานวิจัยของ Catto ปี 1973, Ahmad ปี 1989 และ Khajedehi ปี 2001 การเชื่อมโยงเป็นเครือข่ายแสดงในภาพประกอบที่ 15 โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในเครือข่ายจำนวน 172 ราย



ภาพประกอบที่ 17 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่าย 3 ฉบับที่ประเมินประสิทธิผลในการลดความถี่(Frequency)ในการเกิดตะคริวที่ผลลัพธ์เป็นค่าสองทาง

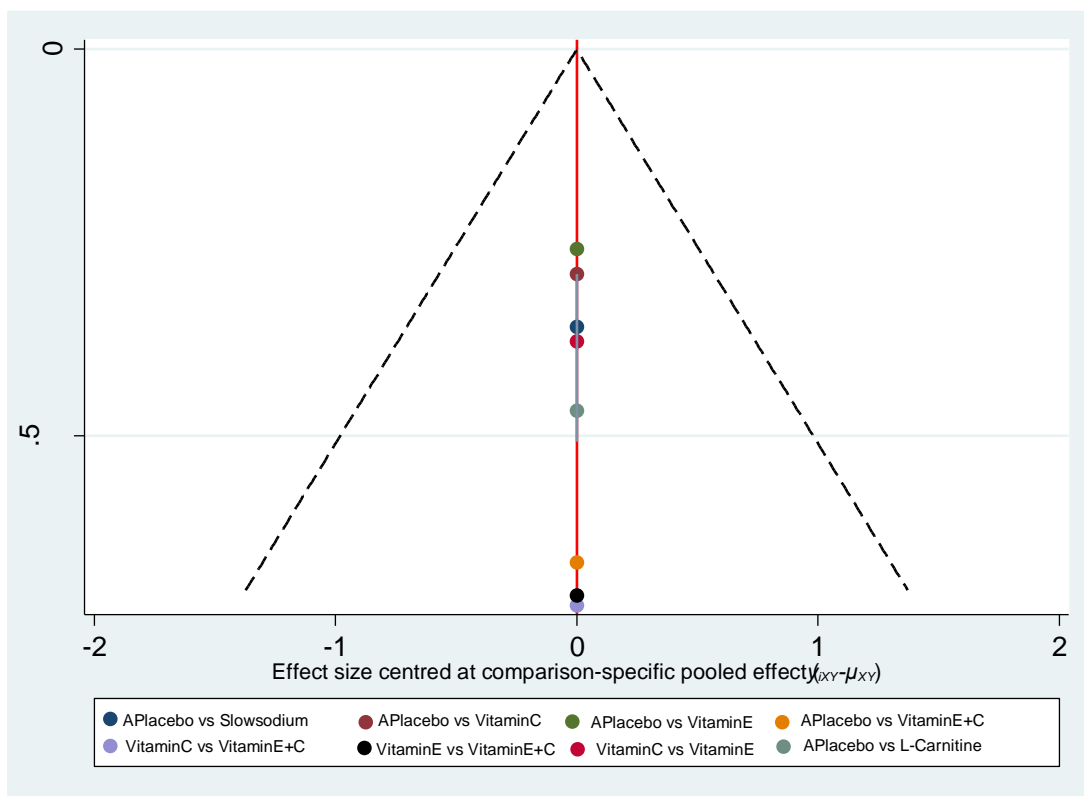
จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 5 ฉบับ เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่า ผลการวิเคราะห์พบว่า ค่า  $I^2 = 52.4\%$  ( $p$  value = 0.023) พบความไม่สอดคล้องกันของข้อมูลแต่ละงานวิจัย ดังนั้นจึงไม่สามารถรวมผลการวิเคราะห์จากหลักฐานทางตรง (Direct evidence) กับหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) ในการอภิมาณเครือข่ายได้ ผลการวิเคราะห์พบว่า การให้ Vitamin C ขนาด 250 mg ควบคู่กับ Vitamin E ขนาด 400 mg รูปแบบรับประทาน มีประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวในผู้ป่วยโรคไตอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า RR เท่ากับ 0.33 (95%CI:0.21,0.53) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 17

พหุบัณฑิต ชีวะ



ภาพประกอบที่ 18 แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของสิ่งแทรกแซงในด้านการลดความถี่ในการเกิดตะคริว

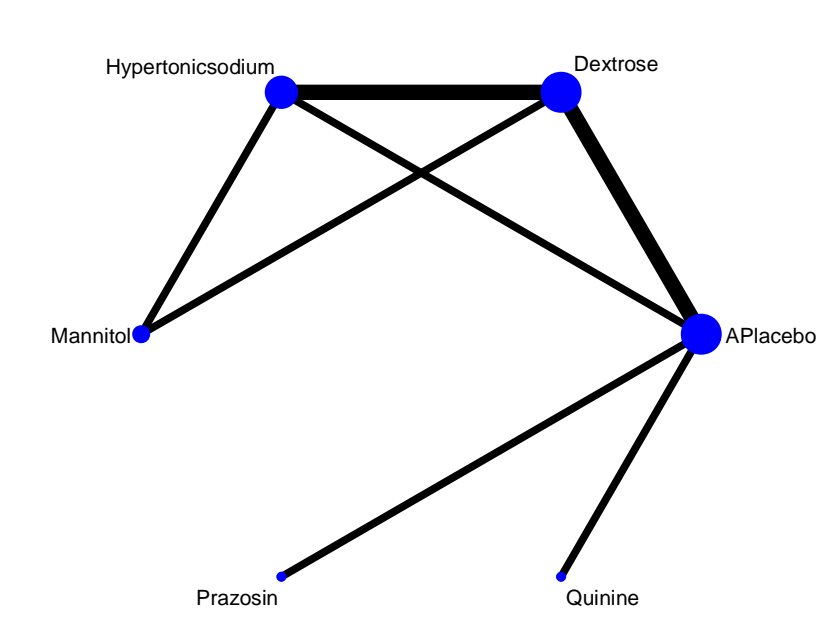
การแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์เปรียบเทียบด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริว ในรูปแบบของ SUCRA, pbest พบว่า ไม่สามารถวิเคราะห์ได้เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอ ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวที่มีการรายงานผลค่าเฉลี่ยของการเกิดตะคริวรูปแบบข้อมูลที่มีค่าสองทางจำนวน 3 ฉบับ ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายในส่วนยอดของกรวยซึ่งแสดงถึงการมีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ โดยการศึกษาเกือบทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวย แต่ยังมีบางการศึกษาที่อาจมีอคติจากการตีพิมพ์ได้ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 19



ภาพประกอบที่ 19 การทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

นอกจากนี้การประเมินผลต่อความถี่ของการเกิดตะคริวโดยมีการวัดผลลัพธ์ต่อจำนวนครั้ง การ dialysis การศึกษาจำนวน 5 ฉบับ โดยมีการแสดงค่าผลลัพธ์ในรูปแบบข้อมูลที่มีค่าสองทาง เมื่อนำข้อมูลที่วัดผลการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตโดยประสิทธิภาพในการลดความถี่ในการเกิดตะคริว นำมาวาดกราฟเครือข่ายสิ่งแทรกแซง พบว่ามีสิ่งแทรกแซงทั้งหมด 6 ชนิดที่นำมาเปรียบเทียบกับยาหลอก คือ 1) การให้ Dextrose ความเข้มข้น 50% Dextrose water (D50W) รูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ 2) การให้ Hypertonic sodium ความเข้มข้น 7.05% และ 23.5% NaCl รูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ 3) การให้ Mannitol รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 4) การให้ Prazosin รูปแบบรับประทาน 5) การให้ Quinine รูปแบบรับประทาน 6) ยาหลอก โดยนำผลลัพธ์จากการศึกษาของ Khaji ปี 1976, Neal ปี 1981, Sherman ปี 1982, Canzenello ปี 1991 และ Sidhom ปี 1994 ซึ่งการเชื่อมโยงเป็นเครือข่ายจากการศึกษา 5 ฉบับ แสดงในภาพประกอบที่ 17 โดยมีจำนวน Dialysis ที่เข้าร่วมในเครือข่ายจำนวน 968 dialysis

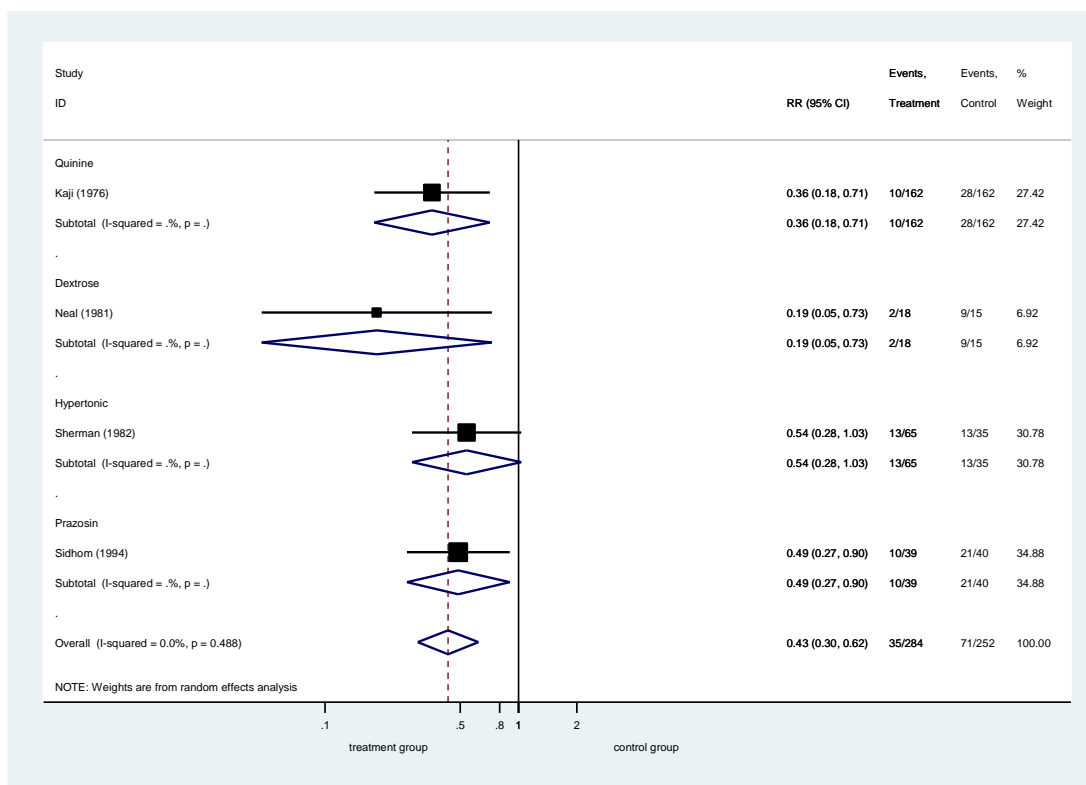




ภาพประกอบที่ 20 แสดงการเชื่อมโยงเป็นเครือข่ายจากการศึกษา 5 ฉบับ ด้านการลดความถี่ของการเกิดตะคริวที่มีการแสดงผลลัพธ์เป็นค่าสองทางต่อdialysis

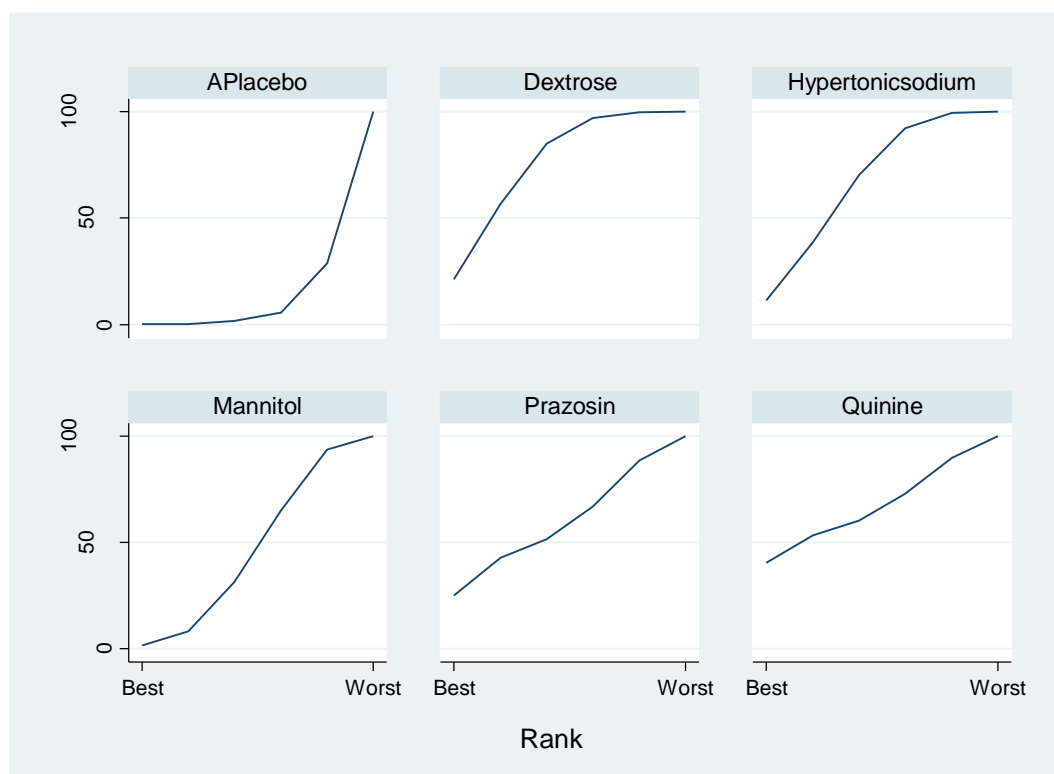
จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 2ฉบับ เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) และ Heterogeneity พบว่า ค่า  $I^2 = 0\%$  ไม่พบความแตกต่างกันของงานวิจัย ผลการวิเคราะห์พบว่า Quinine ขนาด 320 mgต่อวัน รูปแบบรับประทาน ,Dextrose (D50W) รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ปริมาตร 1dL และPrazosin รูปแบบยาน้ำรับประทานขนาด 0.25-1 mg ต่อวัน มีประสิทธิผลในการลดความถี่ของการเกิดตะคริวอย่างมีนัยสำคัญโดย Quinine มีค่า p-value 0.003 (95%CI:0.18-0.71) , Dextrose (D50W) มีค่า p-value 0.016 (95%CI:0.05-0.73) และ Prazosin มีค่า p-value 0.021 (95%CI:0.27-0.90) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 18

พหุบัณฑิต ชีวะ



ภาพประกอบที่ 21 แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณด้านการลดความถี่การเกิดตะคริว

การแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์เปรียบเทียบด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริว ในรูปแบบของ SUCRA และ pbest โดย SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) พิจารณาประสิทธิผลของยาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง แสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูงในช่วงต้นของกราฟ (Best) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ pbest (Probability of being best) ที่บ่งบอกถึงเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลดีที่สุด จากผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่ายาที่มีโอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาดีที่สุด ได้แก่ 50% Dextrose in water ,Quinine, Hypertonic sodium มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA 72.3 ,64.4 ,61.6 ตามลำดับ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 19 และตารางที่ 14 แสดง SUCRA และ pbest

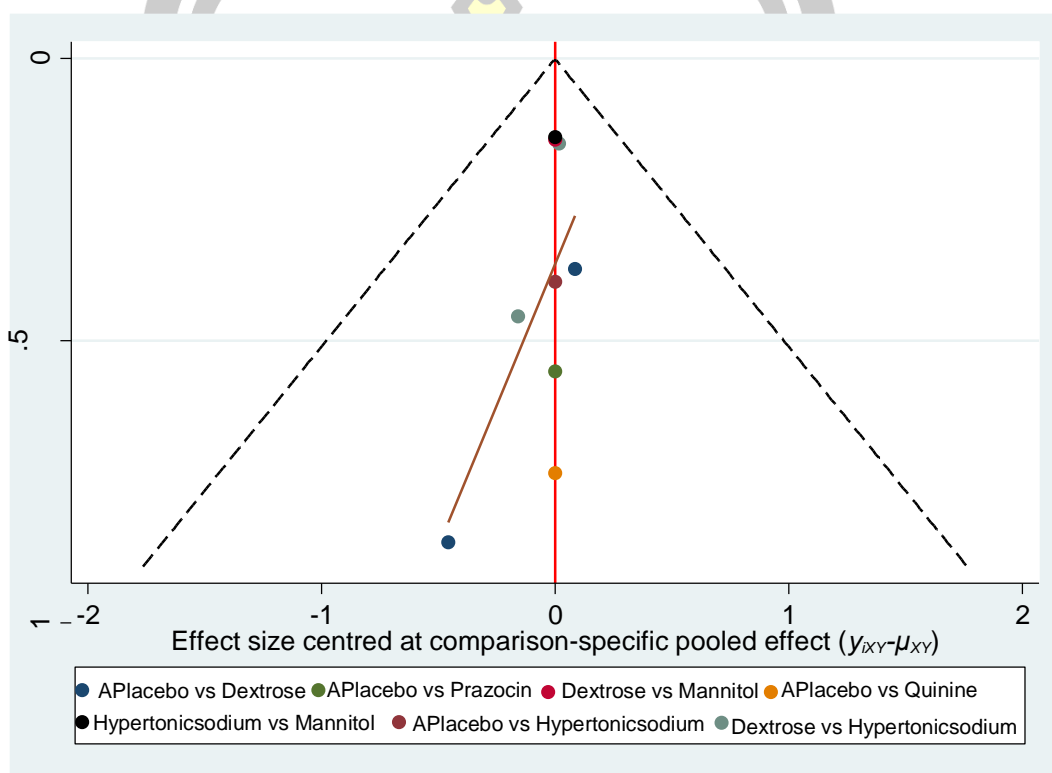


ภาพประกอบที่ 22 แสดง SUCRA พื้นที่ใต้กราฟของสิ่งแทรกแซงต่อประสิทธิภาพลดความถี่ในการเกิดตะคริว

ตารางที่ 12 แสดง SUCRA และ PrBest

Intervention	SUCRA	PrBest	MeanRank
Placebo	7.5	0.0	5.6
Dextrose	72.3	21.7	2.4
Hypertonic sodium	61.6	10.2	2.9
Mannitol	39.5	1.9	4.0
Prazosin	54.8	24.7	3.3
Quinine	64.4	41.6	2.8

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์ห่อภิ  
มานี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการศึกษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ใน  
การทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวที่มีการรายงานผล  
ค่าเฉลี่ยของการเกิดตะคริวรูปแบบข้อมูลที่มีค่าต่อเนื่องจำนวน 5 ฉบับ ซึ่งผลการทดสอบพบการ  
กระจายในส่วนยอดของกรวยซึ่งแสดงถึงการมีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ โดยการศึกษาเกือบทั้งหมดอยู่  
ภายใต้รูปกรวย จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 20

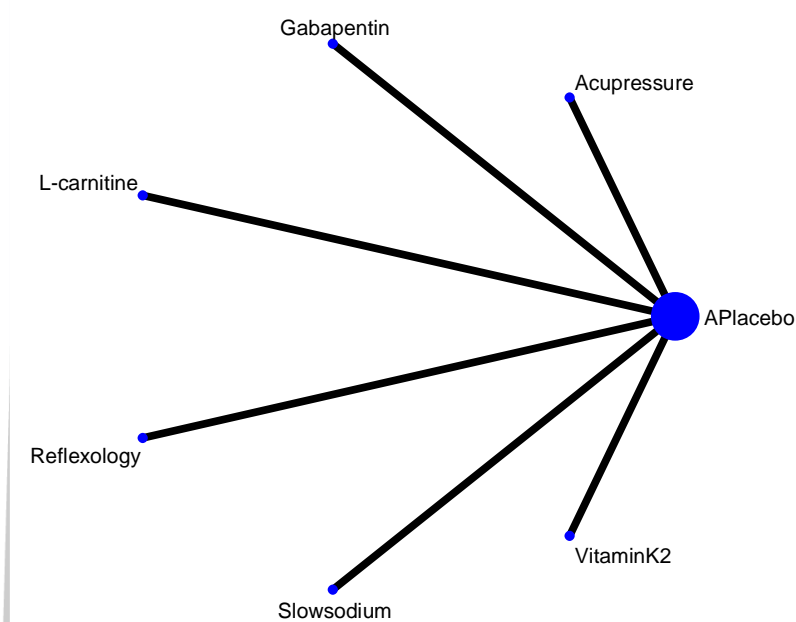


ภาพประกอบที่ 23 แสดงผลการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

### ประสิทธิผลในการลดความรุนแรง (Severity) ในการเกิดตะคริว

การศึกษาผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของสิ่งทดลองที่ส่งผลต่อความรุนแรงของการเกิด  
ตะคริว (Severity of Muscle cramps) ซึ่งมีการใช้เครื่องมือในการวัดผลลัพธ์คือ มาตรวัดความ  
เจ็บปวดด้วยสายตา (Visual analogue scale, VAS) จำนวน 6 การศึกษา โดยมีการแสดงค่าผลลัพธ์  
ในรูปแบบค่าต่อเนื่อง เมื่อนำข้อมูลที่วัดผลการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตโดยประสิทธิผลในการลด  
ความรุนแรงในการเกิดตะคริว เมื่อนำมาวาดกราฟเครือข่ายสิ่งแทรกแซง พบว่ามีสิ่งแทรกแซง  
ทั้งหมด 7 ชนิดที่นำมาเปรียบเทียบกับยาหลอก คือ 1) การกดจุด (Acupressure) 2) การให้

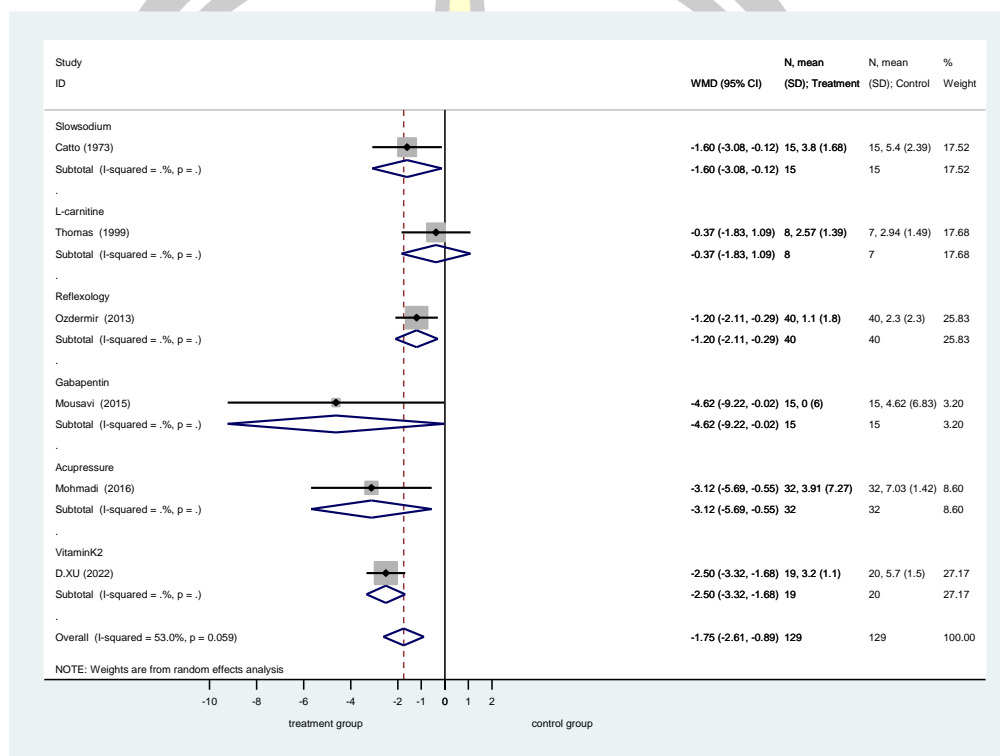
Gabapentin รูปแบบรับประทาน 3) การให้ L-Carnitine รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 4) การนวดกดจุดสะท้อน(Reflexology) 5) การให้โซเดียมคลอไรด์รูปแบบยาเม็ดที่มีอัตราการปลดปล่อยคงที่เป็นระยะเวลานาน 6) การให้ VitaminK2 รูปแบบรับประทาน 7) ยาหลอก โดยนำผลลัพธ์มาจากงานวิจัยของ Catto ปี 1973, Thomas ปี 1999, Ozdermir ปี 2013, Mousavi ปี 2015, Mohmadi ปี 2016 และ D.XU ปี 2022 ซึ่งการเชื่อมโยงเป็นเครือข่ายแสดงในภาพประกอบที่ 21 โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในเครือข่ายจำนวน 258 ราย



ภาพประกอบที่ 24 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่าย 6 ฉบับที่ประเมินประสิทธิผลในด้านการลดความรุนแรง (Severity) ในการเกิดตะคริวใช้มาตรวัด VAS ที่ผลลัพธ์เป็นค่าต่อเนื่อง

จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิวนเครือข่าย (Network meta-analysis) ผลการวิเคราะห์พบว่า Acupressure การกดจุดนาน 15 นาที ก่อนพอกเลือด 5 นาที จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ,การให้ Gabapentin รูปแบบรับประทาน ขนาด 300 mg/วัน ,การนวดกดจุดสะท้อน (Reflexology) โดยกดจุดที่ฝ่าเท้า 2 ข้างนานครั้งละ 30 นาที ,การให้โซเดียมคลอไรด์รูปแบบยาเม็ด (600 mg/tab.) ที่มีอัตราการปลดปล่อยคงที่เป็นระยะเวลานาน รับประทานครั้งละ 14 เม็ด ระหว่างพอกเลือด นาน 8 สัปดาห์ และการให้ VitaminK2 รูปแบบรับประทาน ขนาด 360 µg ต่อวัน นาน 8 สัปดาห์ มีประสิทธิผลในการลดความรุนแรงในการเกิดตะคริวในผู้ป่วยโรคไตอย่างมีนัยสำคัญ โดยการกดจุด(Acupressure)มีค่า p-value เท่ากับ0.017 (95%CI:-5.69,-0.55) การให้ Gabapentin รูปแบบรับประทานมีค่า p-value เท่ากับ0.049(95%CI:-9.22,-0.22) การนวดกดจุดสะท้อน

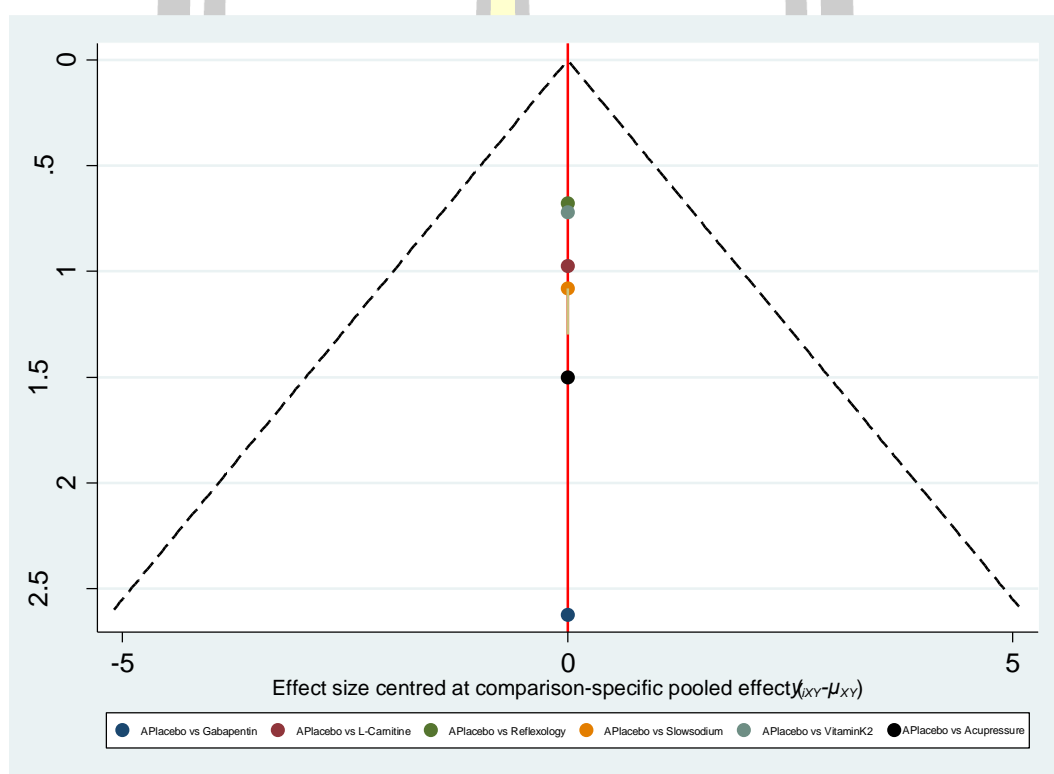
(Reflexology) มีค่า p-value เท่ากับ 0.009 (95%CI:-2.11,-0.29) การให้โซเดียมคลอไรด์รูปแบบยาเม็ดที่มีอัตราการปลดปล่อยคงที่เป็นระยะเวลานาน มีค่า p-value เท่ากับ 0.034 (95%CI:-3.08,-0.12) และการให้ VitaminK2 รูปแบบรับประทาน มีค่า p-value เท่ากับ 0.000(95%CI:-3.32,-1.68) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 21



ภาพประกอบที่ 25 แสดงการวิเคราะห์ห่อภิมาณด้านผลการลดความรุนแรงการเกิดตะคริว

การแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์เปรียบเทียบด้านประสิทธิผลในการลดความรุนแรงในการเกิดตะคริว ในรูปแบบของ SUCRA และ pbest โดย SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) พิจารณาประสิทธิผลของยาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง แสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูงในช่วงต้นของกราฟ (Best) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ pbest (Probability of being best) ที่บ่งบอกถึงเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลดีที่สุด จากผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่า ข้อมูลไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ข้อมูล

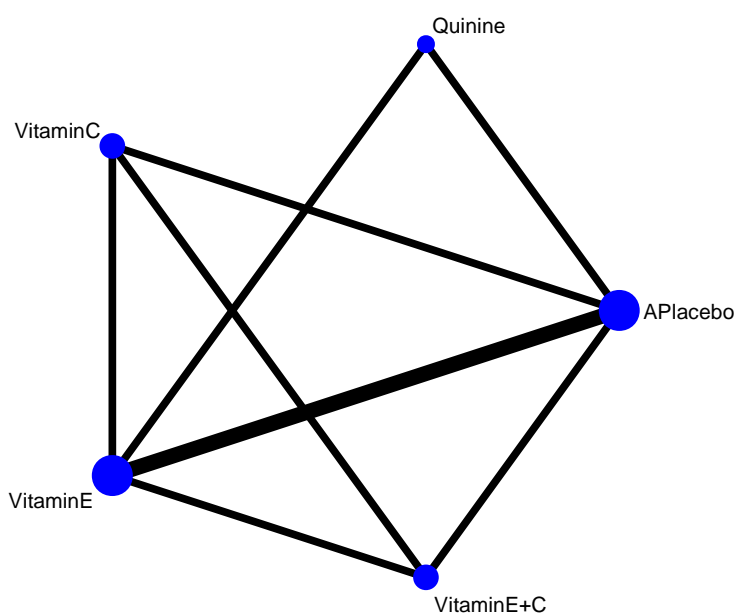
ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์อภิมานนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลกระทบต่อผลการศึกษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวที่มีการรายงานผลค่าเฉลี่ยของการเกิดตะคริวรูปแบบข้อมูลที่มีค่าต่อเนื่องจำนวน 6 ฉบับ ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายในส่วนยอดของกรวยซึ่งแสดงถึงการมีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ โดยการศึกษาเกือบทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปรกรวย จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 26



ภาพประกอบที่ 26 แสดงผลการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

การศึกษาผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของสิ่งทดลองที่ส่งผลกระทบต่อความรุนแรงของการเกิดตะคริว (Severity of Muscle cramps) ซึ่งมีการใช้เครื่องมือในการวัดผลลัพธ์คือ มาตรฐานวัดความเจ็บปวดด้วยวาจา (Verbal rating scale, VRS จำนวน 2 การศึกษา โดยมีการแสดงค่าผลลัพธ์ในรูปแบบค่าต่อเนื่อง เมื่อนำข้อมูลที่วัดผลการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตโดยประสิทธิผลในการลดความรุนแรงในการเกิดตะคริว เมื่อ นำมาวาดกราฟเครือข่ายสิ่งแทรกแซง พบว่ามีสิ่งแทรกแซงทั้งหมด 5 ชนิดที่นำมาเปรียบเทียบกับยาหลอก คือ 1) การให้ Quinine รูปแบบรับประทาน 2) การให้ Vitamin C รูปแบบรับประทาน 3) การให้ Vitamin E รูปแบบรับประทาน 4) การให้

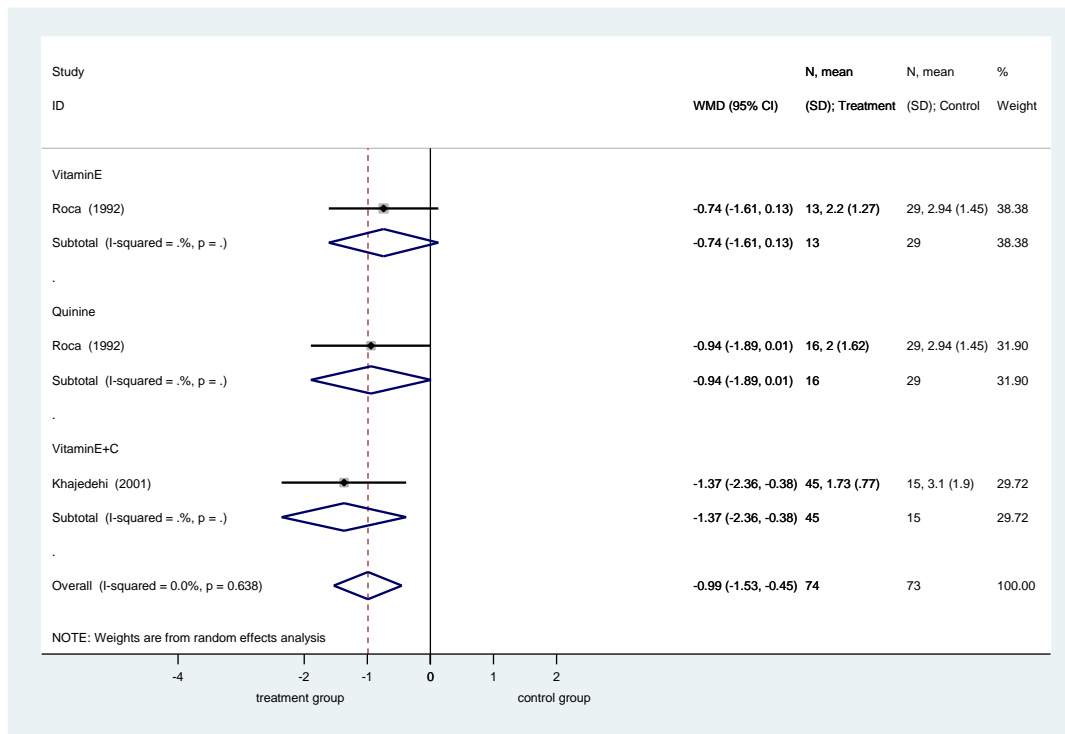
Vitamin C ควบคู่กับ Vitamin E รูปแบบรับประทาน 5) ยาหลอก โดยนำผลลัพธ์มาจางานวิจัยของ Roca ปี 1992 และ Khajedehi ปี 2001 ซึ่งการเชื่อมโยงเป็นเครือข่ายแสดงในภาพประกอบที่ 27 โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในเครือข่ายจำนวน 118 ราย



ภาพประกอบที่ 27 แสดงการเชื่อมโยงเครือข่าย 2 ฉบับที่ประเมินประสิทธิผลในด้านการลดความรุนแรง (Severity) ในการเกิดตะคริวใช้มาตรวัดVRS ที่ผลลัพธ์เป็นค่าต่อเนื่อง

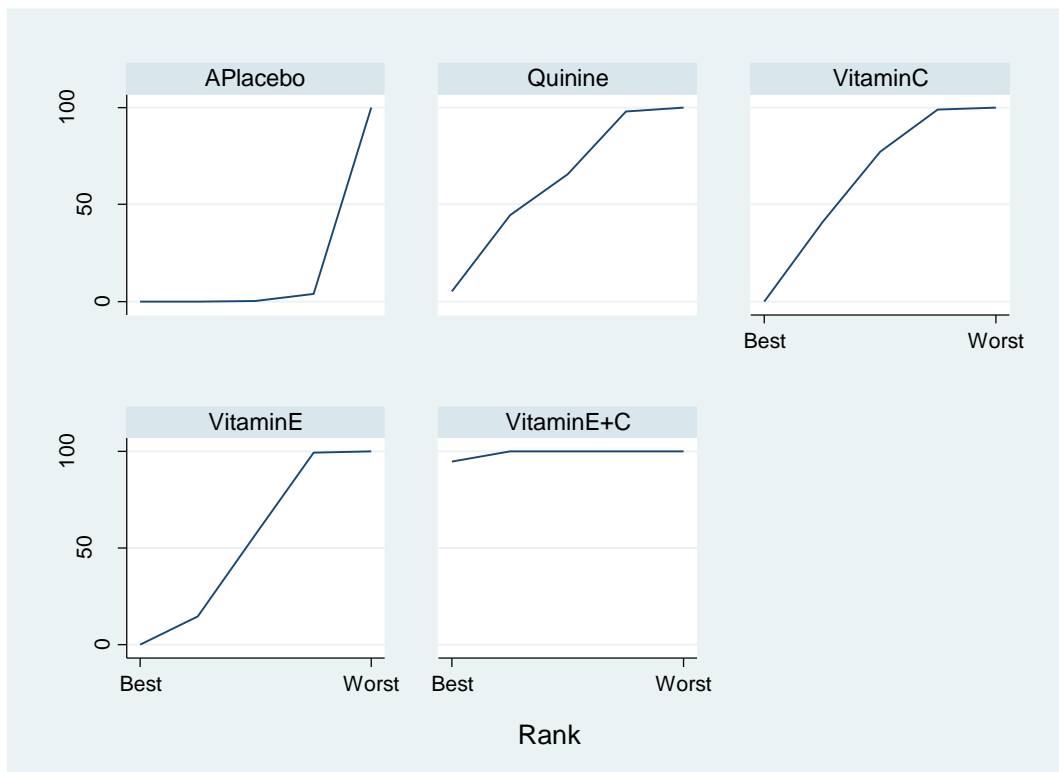
จากงานวิจัยที่สามารถนำไปวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) จำนวนทั้งสิ้น 2 ฉบับ เมื่อทดสอบความไม่สอดคล้องกันของงานวิจัย (Inconsistency test) พบว่าไม่สามารถหาค่าความไม่สอดคล้องได้ ผลการวิเคราะห์พบว่า การให้ Vitamin C ขนาด 250 mg ควบคู่กับ Vitamin E ขนาด 400 mg รูปแบบรับประทาน มีประสิทธิผลในการลดความรุนแรงของการเกิดตะคริวอย่างมีนัยสำคัญมีค่า p-value เท่ากับ 0.007 (95%CI:-2.36,-0.38) ดังแสดงในภาพประกอบที่





ภาพประกอบที่ 28 แสดงการวิเคราะห์ผลอภิมานด้านการลดความรุนแรงของการเกิดตะคริว

การแสดงผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์เปรียบเทียบด้านประสิทธิผลในการลดความรุนแรงในการเกิดตะคริว ในรูปแบบของ SUCRA และ pbest โดย SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) พิจารณาประสิทธิภาพของยาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง แสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูงในช่วงต้นของกราฟ (Best) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ pbest (Probability of being best) ที่บ่งบอกถึงเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุด จากผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่ายาที่มีโอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาที่ดีที่สุดสองลำดับแรก ได้แก่ การให้ Vitamin E ร่วมกับ Vitamin C, การให้ Quinine มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA คือ 95.1 และ 4.1 ตามลำดับ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 29 และตารางที่ 13

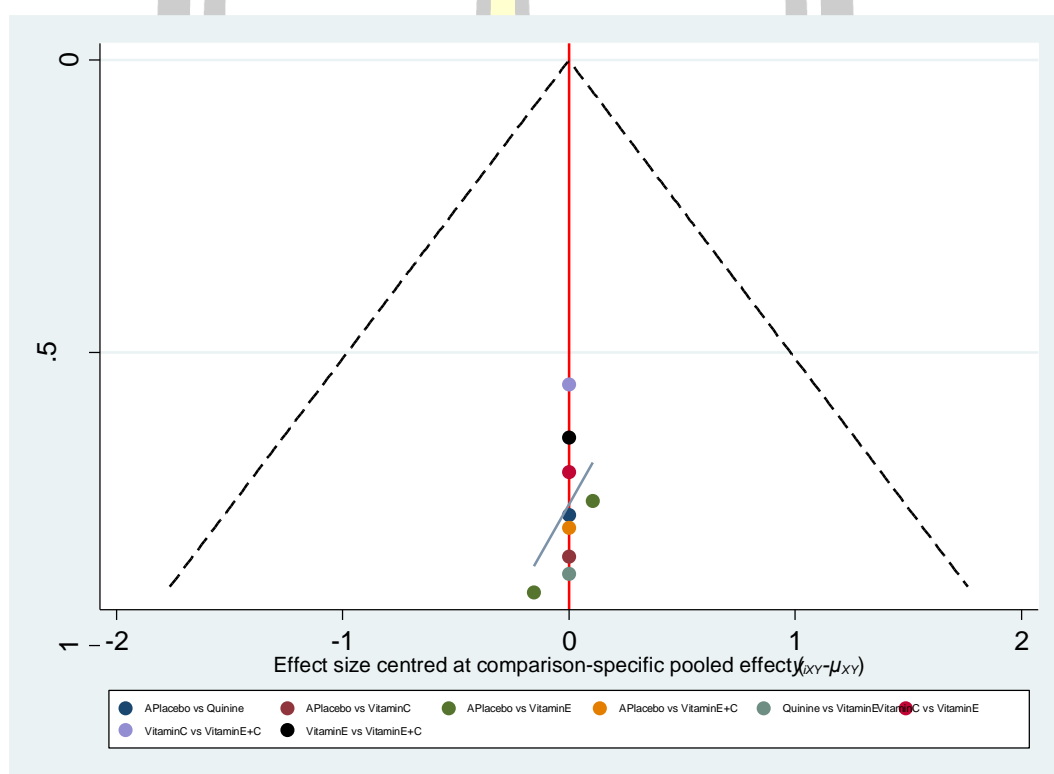


ภาพประกอบที่ 29 แสดง SUCRA พื้นที่ใต้กราฟเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดความรุนแรง

ตารางที่ 13 แสดง SUCRA และ pbest

Intervention	SUCRA	Prbest	MeanRank
Placebo	1.0	0.0	5.0
Quinine	52.7	4.9	2.9
Vitamin C	54.7	0.0	2.8
Vitamin E	42.8	0.0	3.3
Vitamin E+ Vitamin C	98.8	95.1	1.0

ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์อภิมานนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการศึกษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวที่มีการรายงานผลค่าเฉลี่ยของการเกิดตะคริวรูปแบบข้อมูลที่มีค่าต่อเนื่องจำนวน 6 ฉบับ ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายในส่วนยอดของกรวยซึ่งแสดงถึงการมีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ โดยการศึกษาเกือบทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปรกรวย จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 30

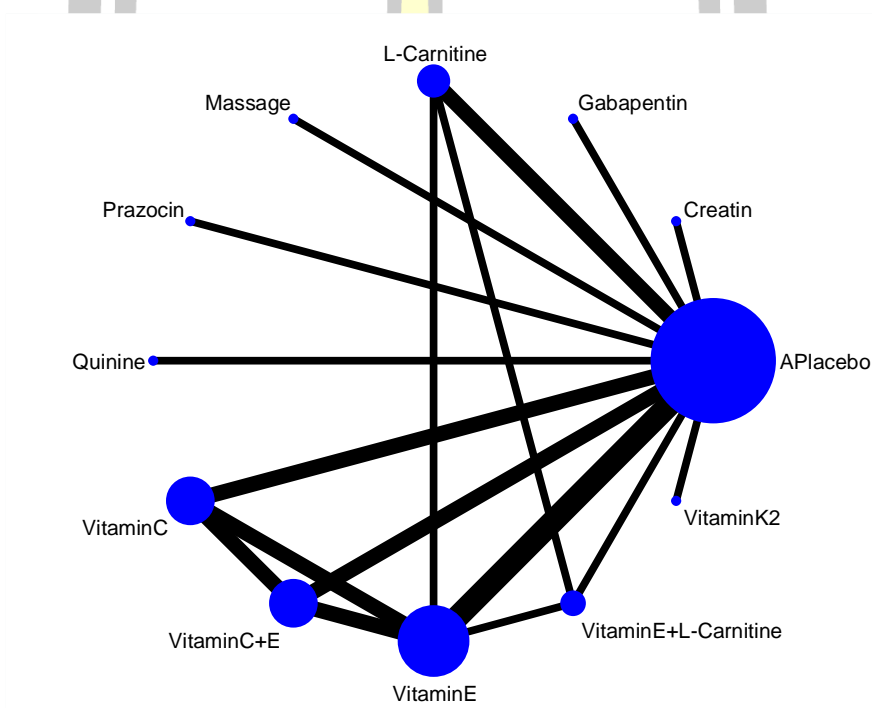


ภาพประกอบที่ 30 แสดงการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

### อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้สิ่งแทรกแซง

เมื่อนำข้อมูลที่วัดผลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับสิ่งแทรกแซงในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไต โดยมีการรายงานรูปแบบข้อมูลที่มีค่าสองทางจำนวน 12 ฉบับ แต่นำข้อมูลมาวิเคราะห์ 10 ฉบับ นำมาวาดกราฟเครือข่ายสิ่งแทรกแซง พบว่ามีสิ่งแทรกแซงทั้งหมด 12 ชนิดที่นำมาเปรียบเทียบกับยาหลอก คือ 1) การให้ Creatine monohydrate รูปแบบรับประทาน 2) การให้ Gabapentin รูปแบบรับประทาน 3) การให้ L-Carnitine รูปแบบรับประทานและรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 4) การนวดบริเวณขาและน่อง(Massage) 5) การให้ Prazosin รูปแบบรับประทาน

6) การให้ Quinine รูปแบบรับประทาน 7) การให้ Vitamin C รูปแบบรับประทาน 8) การให้ Vitamin C ควบคู่กับ Vitamin E รูปแบบรับประทาน 9) การให้ Vitamin E รูปแบบรับประทาน 10) การให้ Vitamin Eควบคู่กันกับ L-Carnitine 11) การให้ Vitamin K2 รูปแบบรับประทาน 12) ยาหลอก ซึ่งผลลัพธ์ที่รายงานนำมาจากงานวิจัยของ Khaji ปี 1976, Canzenello ปี 1991, Sidhom ปี 1994, Thomas ปี 1999, Khajedehi ปี 2001, Chang ปี 2002, Sagheb ปี 2012, Tayebi ปี 2013, Mousavi ปี 2015, Mastnardo ปี 2016 และ D.XU ปี 2022 การเชื่อมโยงเป็นเครือข่าย แสดงในภาพประกอบที่ 16 โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในเครือข่ายจำนวน 350 ราย



ภาพประกอบที่ 31 แสดงเครือข่ายผลของอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับสิ่งแทรกแซงจากการศึกษา 10 ฉบับ

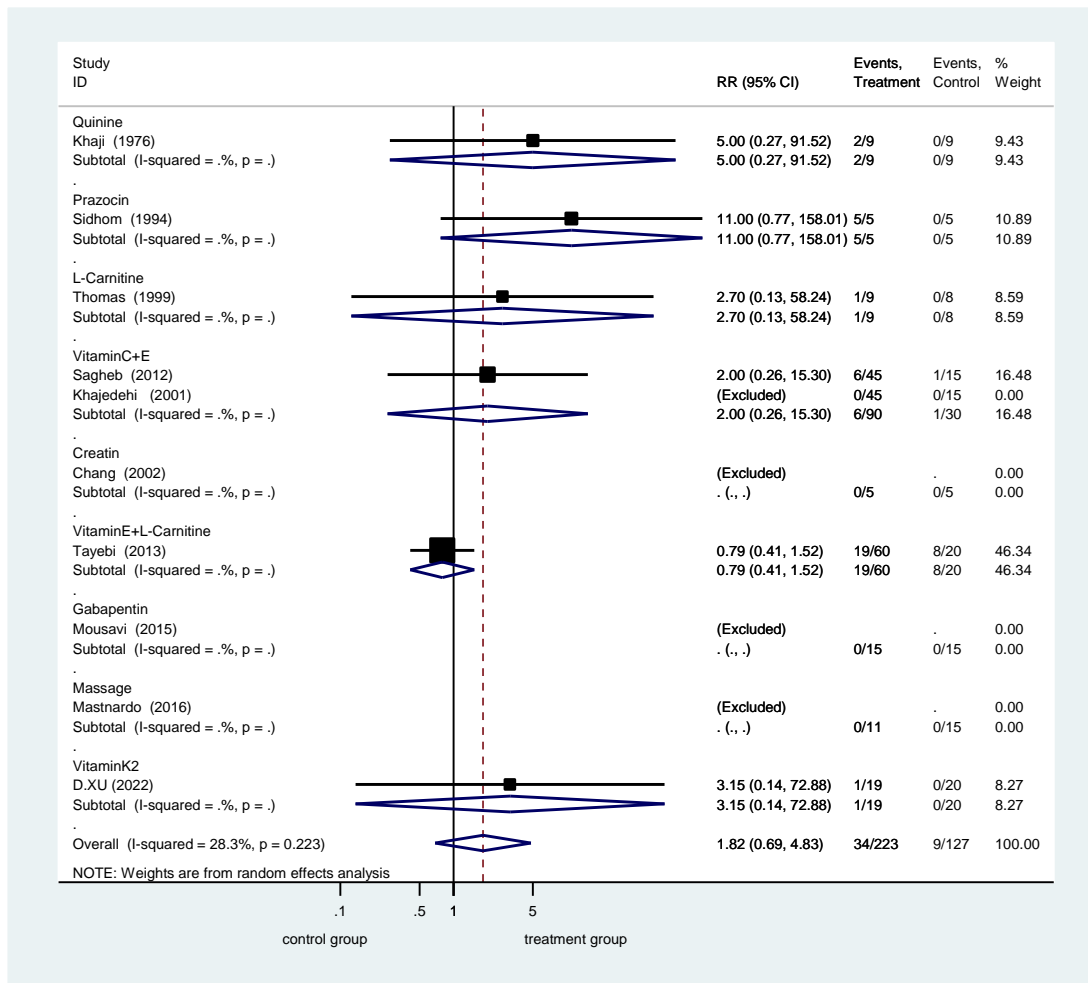
การประเมินอาการไม่พึงประสงค์(Adverse events) จากการได้รับสิ่งแทรกแซงจากการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง โดยมีการได้รับสิ่งแทรกแซงระหว่าง 2-12 สัปดาห์ พบว่า รวบรวมได้ทั้งหมด 10 งานวิจัย มีผู้ป่วยในการวิเคราะห์จำนวน 350 ราย โดยมีการศึกษาของChang ปี 2002 ให้สิ่งแทรกแซง Creatine monohydrate ชนิดรับประทานขนาด 12 กรัมต่อวัน ละลายในน้ำปริมาตร 100 ml โดยรับประทานก่อนเริ่มทำการฟอกเลือดประมาณ 5 นาที ติดต่อกันระยะเวลาานาน 4 สัปดาห์ ซึ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 5 คน ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่สังเกตได้แก่ คลื่นไส้

อาเจียน เบื่ออาหาร หรือภาวะ uremic เป็นต้น การศึกษาของ Mousavi ปี 2015 ให้สิ่งแทรกแซง Gabapentin ชนิดรับประทานขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน ก่อนทำการฟอกเลือด 5 นาที ติดต่อกัน ระยะเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่พบอาการวิงเวียน คลื่นไส้ อาเจียน อาการมีนังสามารถทนต่ออาการข้างเคียงได้ดีในช่วงที่ทำการศึกษา การศึกษาของให้สิ่งแทรกแซง L-carnitine มี 2 การศึกษา โดยมีการศึกษาของ Tayebi ปี 2013 ให้ L-carnitine ชนิดรับประทานขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน ติดต่อกันระยะเวลา 6 สัปดาห์ โดยไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการ ศึกษา และการศึกษาของ Thomas ปี 1999 ให้ L-carnitine ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ามีผู้เข้าร่วมการศึกษา 1 รายที่เกิดอาการ คลื่นไส้ อาเจียน และอีก 1 รายมีอาการวิงเวียนบ้านหมุนหลังจากได้รับยา การศึกษาของ Mastnardo ปี 2016 ให้สิ่งแทรกแซงการนวด (Massage) บริเวณขาและน่อง เป็นการให้สิ่งแทรกแซงโดยการนวด 20 นาที ระยะเวลา 2 สัปดาห์ จำนวน 6 ครั้ง ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ การศึกษาของ Sidhom ปี 1994 ให้สิ่งแทรกแซง Prazosin ชนิดรับประทานช่วงขนาดยาที่ให้คือ 0.25-1.0 มิลลิกรัม ต่อวัน ติดต่อกันระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ามีผู้เกิดภาวะ hypotension จำนวน 2 ราย ที่ได้รับ ยา Prazosin

การศึกษาของ Khaji ปี 1976 ให้สิ่งแทรกแซง Quinine sulphate รูปแบบรับประทาน ขนาด 320 มิลลิกรัม ทุกครั้งที่ฟอกไต เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยไม่พบอาการวิงเวียน คลื่นไส้ อาเจียนหรือท้องเสีย ไม่พบการมองเห็นผิดปกติ (ตรวจจอบประสาทเส้นที่ 8) แต่พบรายงานผู้เข้าร่วม การศึกษา 2 รายที่พบว่า serum-glutamic-oxaloacetic transaminase สูงขึ้นและพบการเกิดตับ อักเสบ นอกนั้นผู้เข้าร่วมการศึกษาค่าการทำงานของตับปกติ การศึกษาให้สิ่งแทรกแซง Vitamin C มี การศึกษา 2 ฉบับ ของ Khajedehi ปี 2001 ที่ให้ Vitamin C รูปแบบรับประทาน 250 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ การใช้ Vitamin C และไม่พบการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะระหว่างการ ศึกษา และอีกการศึกษาของ Sagheb ปี 2012 ให้ Vitamin C รูปแบบรับประทานขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบรายงานผู้เข้าร่วมการศึกษา 1 รายที่มีรายงานอาการ dyspepsia ระหว่าง การศึกษาเปรียบเทียบกับตอนได้รับ Placebo แต่ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ รวมถึง อุบัติการณ์ Oxalosis ระหว่างการศึกษา การศึกษาให้สิ่งแทรกแซง Vitamin E มีรายงานการศึกษา 3 ฉบับ ได้แก่ ของ Khajedehi ปี 2001 ที่ให้ Vitamin E ขนาด 400 มิลลิกรัม ระยะเวลา 8 สัปดาห์ ไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับวิตามินระหว่างการ ศึกษา การศึกษา Sagheb ปี 2012 ให้ Vitamin E ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบ รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ คลื่นไส้ อาเจียน สัปดาห์แรกที่ได้รับประทาน Vitamin E จำนวน 1 รายและอีก 1 รายมีอาการ Dyspepsia ขณะที่ได้รับ Vitamin E เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และ

การศึกษาของ Tayebi ปี 2013 ให้ Vitamin E ขนาด 200 UI ต่อวัน ระยะเวลา 45 วัน โดยไม่พบ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้วิตามิน การศึกษาให้สิ่งแทรกแซง Vitamin C ให้คู่ กับ Vitamin E มีรายงานการศึกษา 2 ฉบับได้แก่ ของ Khajedehi ปี 2001 ที่ให้ Vitamin C ขนาด 250 มิลลิกรัมควบคู่กันกับ Vitamin E ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน ระยะเวลา 8 สัปดาห์ ไม่พบ รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับวิตามินระหว่างการศึกษ การศึกษา Sagheb ปี 2012 ให้ Vitamin C ขนาด 200 มิลลิกรัมควบคู่กันกับ Vitamin E ขนาด 400 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง ระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 3 ราย โดยผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 2 รายมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน สัปดาห์แรกที่รับประทาน และผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1 รายมีอาการ Dyspepsia ระหว่างทำการศึกษา การศึกษาของ Tayebi ปี 2013 ให้สิ่งแทรกแซง Vitamin E ให้ควบคู่กับ L-carnitine โดยให้ Vitamin E ขนาด 200 UI ต่อวันควบคู่กับ L-Carnitine ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน รูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 45 วัน โดยไม่พบรายงานอาการไม่พึง ประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาระหว่างการศึกษ การศึกษาของ D.XU ปี 2022 ให้สิ่งแทรกแซง Vitamin K2 ขนาด 360µg ต่อวันรูปแบบรับประทาน ระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยมีผู้เข้าร่วม การศึกษาจำนวน 1 ราย มีอาการไม่สบายท้อง(GI discomfort) หลังรับประทานVitamin K2 และไม่ พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ Vitamin K2 ระหว่างการศึกษา ผลการวิเคราะห์ อภิमानเครือข่ายพบว่า สิ่งแทรกแซงทั้ง 11 ชนิดที่กล่าวมาข้างต้นไม่พบรายงานการเสียชีวิตที่เกิดจาก อาการไม่พึงประสงค์ในระหว่างการศึกษาและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 32

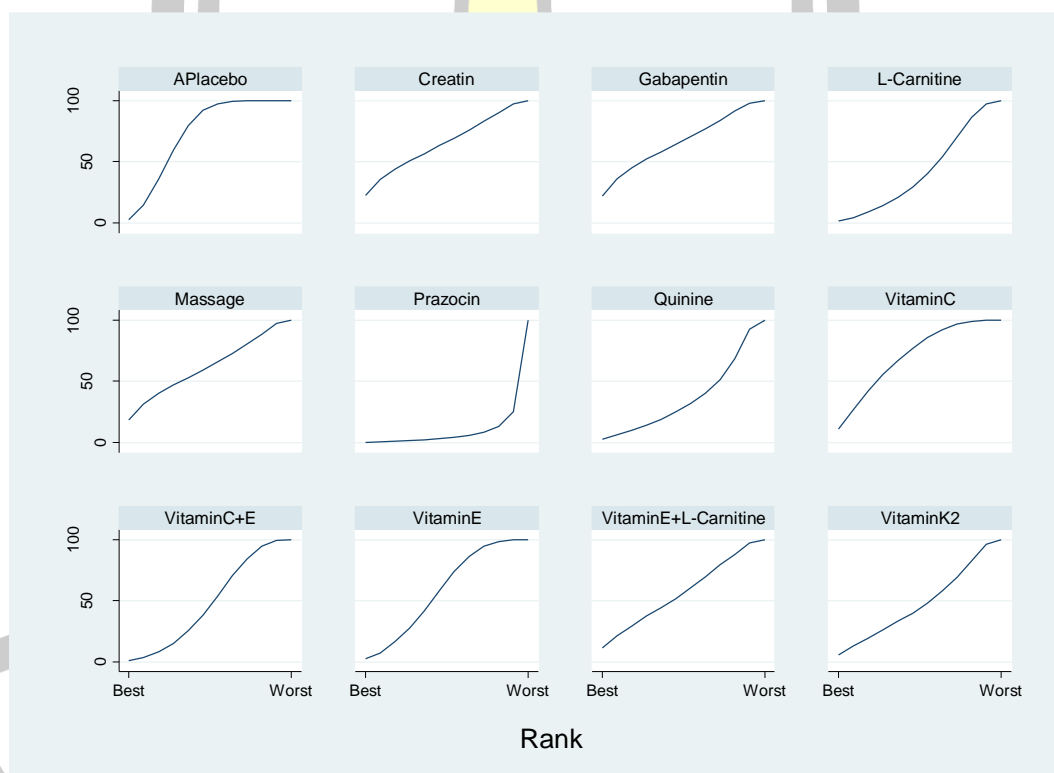




ภาพประกอบที่ 32 แสดงการวิเคราะห์ห่อภิมานด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสิ่งแทรกแซง

ผลการทดสอบความสอดคล้องของหลักฐานทางตรงและทางอ้อม ( inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานบ่งชี้ความไม่สอดคล้องกัน ( $\chi^2=0.47, P=0.7886$ ) เป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้น ผลการทดสอบความสอดคล้องของหลักฐาน ทางตรงและหลักฐานทางอ้อม(global inconsistency test) พบว่าไม่มีหลักฐานบ่งชี้ความไม่สอดคล้องกัน นั่นคือเป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นในการ ประเมินผลของสิ่งแทรกแซงตามแนวทางการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่าย ซึ่งสามารถรวมผลจาก หลักฐานทางตรง (ผลจากสิ่งแทรกแซงที่มีการศึกษาจริง) และจากหลักฐานทางอ้อม (ผลที่ได้จากการ ประเมินค่าของสิ่งแทรกแซงที่ไม่ได้มีการศึกษาจริง) ผลการวิเคราะห์ห่อภิมานเครือข่ายพบว่า สิ่งแทรกแซงทั้ง 12 ชนิดที่กล่าวมาข้างต้น

การแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (Network meta-analysis) ของผลลัพธ์เปรียบเทียบด้านอาการไม่พึงประสงค์จากสิ่งแทรกแซงที่ศึกษา ในรูปแบบของ SUCRA และ pbest โดย SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) พิจารณาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง แสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูงในช่วงต้นของกราฟ (Best) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ pbest (Probability of being best) ที่บ่งบอกถึงเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่มีเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยที่สุด นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับ Rankograms ที่มีการจัดลำดับความน่าจะเป็นด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสิ่งแทรกแซง จากผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่ายาที่มีโอกาสอาการไม่พึงประสงค์น้อยที่สุดสามลำดับแรก ได้แก่ Creatine ,Gabapentin ,Massage มีพื้นที่ใต้กราฟ SUCRA คือ 22.8 , 21.9, 18.2 ตามลำดับ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 33 และตารางที่ 14



ภาพประกอบที่ 33 แสดงผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่ายาที่มีโอกาสอาการไม่พึงประสงค์

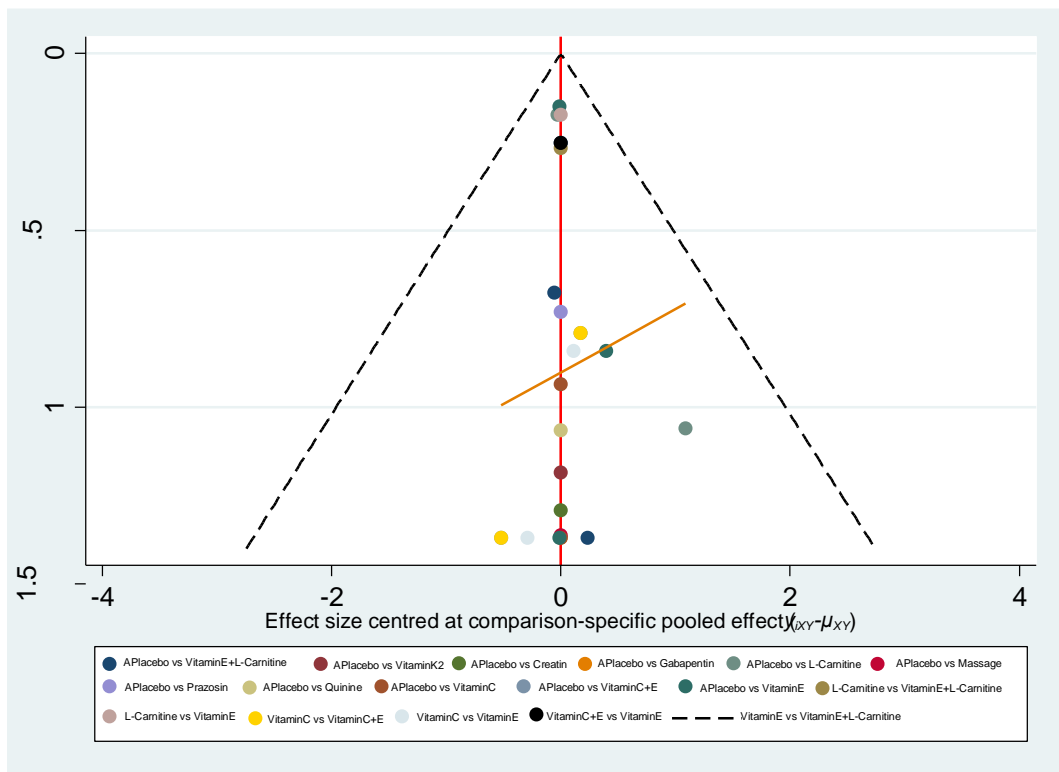


ตารางที่ 14 แสดง SUCRA และ pbest

Intervention	SUCRA	Prbest	MeanRank
Placebo	70.7	2.3	4.2
Creatin	64.2	24.3	4.9
Gabapentin	63.2	22.8	5.0
L-Carnitine	39.5	1.4	7.7
Massage	59.1	18.0	5.5
Prazosin	5.7	0.2	11.4
Quinine	31.7	2.2	8.5
Vitamin C	67.9	10.7	4.5
Vitamin C+ Vitamin E	44.3	0.7	7.1
Vitamin E	54.9	1.8	6.0
Vitamin E+L-Carnitine	54.8	10.4	6.0
Vitamin K2	44.0	5.2	7.2

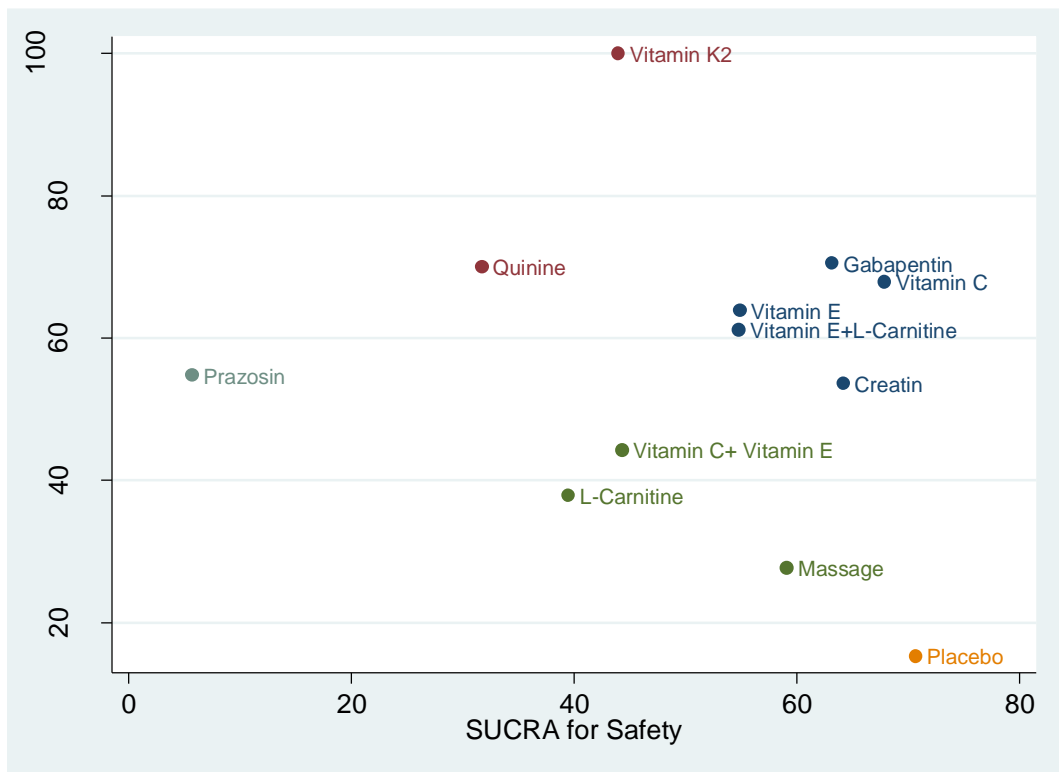
ในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์เพื่อประเมินว่าการศึกษาที่รวบรวมได้ในการวิเคราะห์อภิมานนี้มีแนวโน้มที่จะเบี่ยงเบนไปในทิศทางที่อาจส่งผลต่อผลการรักษาหรือไม่ ใช้วิธี Funnel plot ในการทดสอบผลลัพธ์หลักในด้านประสิทธิผลในการลดความถี่ในการเกิดตะคริวที่มีการรายงานผลค่าเฉลี่ยของการเกิดตะคริวรูปแบบข้อมูลที่มีค่าต่อเนื่องจำนวน 12 ฉบับ ซึ่งผลการทดสอบพบการกระจายในส่วนยอดของกรวยซึ่งแสดงถึงการมีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ โดยการศึกษาเกือบทั้งหมดอยู่ภายใต้รูปกรวย จึงอาจสรุปได้ว่าไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ในภาพประกอบที่ 34

พหุ ประถมศึกษา



ภาพประกอบที่ 34 แสดงผลการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์

เมื่อนำข้อมูลประสิทธิผลในการลดการเกิดตะคริวทั้งความถี่และความรุนแรง มาเปรียบเทียบกับอาการไม่พึงประสงค์ในการได้รับสิ่งแทรกแซง ในรูปแบบของ SUCRA และ pbest โดย SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) พิจารณาประสิทธิผลของยาจากพื้นที่ใต้กราฟที่สูง แสดงถึงการมีเปอร์เซ็นต์ Cumulative Probability สูงในช่วงต้นของกราฟ (Best) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ pbest (Probability of being best) ที่บ่งบอกถึงเปอร์เซ็นต์ของโอกาสในการเป็นยาที่มีประสิทธิผลดีที่สุด นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หากพิจารณาพื้นที่ใต้กราฟสูงบ่งบอกถึงอาการไม่พึงประสงค์น้อยสุด ซึ่ง Cluster rank พบว่าสิ่งแทรกแซงที่มีประสิทธิผลได้แก่ VitaminK 2 ,Gabapentin ,Quinine,Vitamin C และVitamin E ดังแสดงในภาพประกอบที่ 35



ภาพประกอบที่ 35 แสดง Cluster rank ของสิ่งแทรกแซงในด้านประสิทธิผลการลดความถี่และ  
การเกิดอาการไม่พึงประสงค์



## บทที่ 5

### สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาประสิทธิผลในการลดความถี่และลดความรุนแรงของการเกิดตะคริว รวมถึงความปลอดภัยของการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคไตรูปแบบการอภิมานเครือข่าย จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่างานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่รวบรวมทั้งการศึกษารูปแบบ RCT และ Non-RCT โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทุกระยะรวมถึงผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วย ซึ่งผู้เข้าร่วมการศึกษามีการเกิดตะคริวได้ทั้งฉบับล้นและเรื้อรัง ซึ่งผลลัพธ์ที่สนใจในการศึกษานี้คือ การลดความถี่ในการเกิดตะคริว(Frequency of muscle cramp), การลดความรุนแรงของการเกิดตะคริว และความปลอดภัยจากสิ่งแทรกแซงในการรักษาตะคริว ผลการวิเคราะห์อภิมานและอภิมานเครือข่าย ประสิทธิผลในการลดความถี่ของการเกิดตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลจากผลลัพธ์ที่มีการรายงานทั้งในรูปแบบค่าต่อเนื่องและข้อมูลสองทางพบว่า การให้Quinine รูปแบบรับประทาน ,การให้ Vitamin E รูปแบบรับประทาน,การให้ Vitamin E ร่วมกับ L-Carnitine รูปแบบรับประทาน ,การให้ Vitamin E ร่วมกับ Vitamin C รูปแบบรับประทาน ,การให้ Gabapentin รูปแบบรับประทาน ,การให้ Creatine monohydrate รูปแบบรับประทาน ,การให้ Vitamin K2 รูปแบบรับประทาน ,การให้ Prazosin รูปแบบรับประทาน,การให้ 50%Dextrose in water รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และการกดจุด (Acupressure) มีประสิทธิผลในการลดความถี่การเกิดตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ผลการวิเคราะห์อภิมานและอภิมานเครือข่าย ประสิทธิผลในการลดความรุนแรงในการเกิดตะคริวพบว่า การกดจุด(Acupressure), การให้ Gabapentin รูปแบบรับประทาน,การนวดกดจุด(Reflexology) ,การให้ Vitamin K2 รูปแบบรับประทาน, การให้Vitamin E ร่วมกับ Vitamin C รูปแบบรับประทาน และการให้ NaCl รูปแบบเม็ดยาค่อยๆปลดปล่อย มีประสิทธิผลในการลดความรุนแรงการเกิดตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ซึ่งจากผลลัพธ์ที่เราสนใจพบว่า สิ่งแทรกแซงที่ให้ประสิทธิผลในการลดความถี่และความรุนแรงในการเกิดตะคริวที่แนะนำได้แก่ Vitamin E ,Gabapentin ,Vitamin K2, Quinine และการนวดกดจุด(Acupressure) โดยอาการไม่พึงประสงค์จากสิ่งแทรกแซงที่ได้รับตั้งแต่ 2-12 สัปดาห์ พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และไม่พบรายงานการเสียชีวิตที่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ในระหว่างการศึกษา เมื่อได้ทำ cluster rank ที่นำผล SUCRA ด้านประสิทธิผลในการรักษาตะคริวเปรียบเทียบกับอาการข้างเคียงพบว่าในการศึกษานี้แนะนำสิ่งแทรกแซงที่คาดว่าจะมีประสิทธิผลและเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อย 5 อันดับแรก ได้แก่ Vitamin K2 ,Gabapentin ,Quinine, Vitamin C และVitamin E

ผลการศึกษานี้ที่มีการได้รับ Vitamin E และ Gabapentin สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมวารสาร BC renal ประเทศแคนาดา ปี 2017 ที่ทำการศึกษาและรวบรวมบทความงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโรคไต ได้แนะนำการป้องกันและรักษาการเกิดตะคริวสำหรับวิธีที่ไม่ใช้ยา (Non-pharmacology treatment) แนะนำการนวด (Massage) และยืดเหยียด และสำหรับการใช้ยา (Pharmacology treatment) แนะนำการให้ Vitamin E รูปแบบรับประทานขนาด 400 IU ต่อวัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา Narrative review เกี่ยวกับภาวะตะคริวในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดของ Dennis G. และคณะ ปี 2015 ที่มีการแนะนำการให้ Vitamin E 400 IU ต่อวันในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือด และการให้ Gabapentin รูปแบบรับประทานสอดคล้องกับวารสาร BC renal ที่แนะนำให้ใช้ Gabapentin ในการรักษาตะคริว ซึ่งควรมีการเริ่มใช้ขนาดต่ำกว่าก่อน หากผู้ป่วยไม่เกิดอาการข้างเคียง และสามารถทนได้ สามารถปรับเพิ่มขนาดยาและพิจารณาตามค่าการทำงานของไตร่วมด้วย นอกจากนี้การศึกษาของเราพบว่าการให้ยาตัวใหม่คือ การให้ Vitamin C รูปแบบรับประทานและการให้ Vitamin K2 รูปแบบรับประทาน ที่มีประสิทธิผลในการลดความถี่และความรุนแรงการเกิดตะคริวเพิ่มมาจากที่มีการแนะนำของ BC renal (BC renal ปี 2017) และ American Academy of Neurology (AAN) (Armstrong C ปี 2010) โดยพบว่า การให้ Vitamin C รูปแบบรับประทานขนาด 200-250 mg ต่อวัน (Khajedehi ปี 2001, Sagheb ปี 2012) การให้ Vitamin K2 รูปแบบรับประทานขนาด 360 µg ต่อวัน (D.XU ปี 2022) นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่า การให้ Quinine มีประสิทธิภาพในการลดความถี่และความรุนแรงของการเกิดตะคริว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ American Academy of Neurology (AAN) ปี 2010 ที่มีการศึกษาการรักษาตะคริวในผู้ที่เกิดตะคริว พบว่า การรักษาตะคริวได้แก่ Quinine (Strong evidence) ที่มีผลต่อการรักษาตะคริวและ BC renal ได้กล่าวถึงการใช้ Quinine ในการรักษาตะคริวในคนที่ได้รับการฟอกเลือดในการรักษาตะคริว แต่เนื่องมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงคือ ผลต่อระบบเลือด การทำงานของไต ความผิดปกติต่อการมองเห็นและได้ยิน ทำให้ในปี 2006 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้ยกเลิกข้อบ่งใช้ Quinine ในการรักษาตะคริว นอกจากนี้ (David B. ปี 2015) ในประเทศแคนาดาได้มีการนำ Quinine มาใช้ในการรักษาอาการตะคริวตอนกลางคืน แต่ไม่แนะนำให้รับประทานเป็นประจำ ควรระมัดระวังในการใช้และมีการติดตามอาการข้างเคียงหากมีการใช้ต่อเนื่องมากกว่า 4 สัปดาห์ และในบางประเทศยังพบการใช้ Quinine นอกเหนือข้อบ่งใช้ยา (off-labeled) ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการใช้และติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

ในคนทั่วไปกลไกการเกิดตะคริวยังไม่ทราบแน่ชัดแต่อาจเกิดจากสาเหตุได้แก่ ความผิดปกติของโครงสร้างบริเวณขาและเท้า, โรคเกี่ยวกับระบบหลอดเลือดส่วนปลาย, การควบคุมระดับน้ำตาลไม่ดี, ภาวะ Hypothyroidism, ภาวะขาดธาตุเหล็ก, ภาวะไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์, ภาวะแมกนีเซียมต่ำ และเกิดจากการได้รับยาบางชนิดเช่น Iron sucrose, Nifedipine, Diuretic เป็นต้น ซึ่งตัว ซึ่ง Gabapentin มีส่วนในการช่วยลดความปวดและการบีบตัวของมัดกล้ามเนื้อ (Mousavi ปี 2015) ในส่วน Vitamin E และ Vitamin C มีฤทธิ์ Antioxidant ซึ่งในผู้ป่วยโรคไตที่ฟอกเลือดการเกิดตะคริวอาจมีปัจจัยจากภาวะ Uremic เกิดการขาด Dopamine receptor ที่อยู่ในระบบประสาท และเพิ่มการสะสมของอนุมูลอิสระในผู้ป่วยฟอกเลือด Vitamin E และ Vitamin C เป็นส่วนประกอบที่พบใน Tyrosine hydroxylase (TH) โดยเป็น enzyme สำคัญในการสังเคราะห์ Dopamine ในสมอง ดังนั้นทำให้ลดพยาธิสภาพของโรคหลอดเลือดตะคริวได้นอกจากนี้ (Sagheb ปี 2012) ในส่วน Vitamin K 2 มีส่วนช่วยในการฟื้นฟูและการทำงานของ mitochondria ที่เป็นกุญแจสำคัญในการผลิต mitochondrial adenosine triphosphate ซึ่งมีผลให้บรรเทาการเกิดตะคริวได้ (D.XU ปี 2022) และกลไกของ Quinine ช่วยลดการตี้นตัวของระบบประสาทส่วนปลายและเพิ่มความทนของกล้ามเนื้อ (Roca ปี 1992)

การศึกษานี้มีข้อดีในการรวบรวมงานวิจัยทั้ง RCT และ Non-RCT ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังซึ่งยังไม่พบการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตมาก่อน ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด (Haemodialysis) พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดตะคริวมากกว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทั่วไป จึงเกิดประโยชน์ในการนำไปใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เดิมมีเพียงการศึกษาการรักษาตะคริวในผู้ที่ตั้งครรภ์ (Lou L. ปี 2020) และการรักษาตะคริวในผู้ป่วยโรคตับแข็ง (H. Vidot ปี 2014) โดยมีการศึกษาในรูปแบบของปริมาณเครือข่าย ซึ่งขั้นตอนเป็นไปตาม Cochrane มีการนำเสนอข้อมูลตาม Prima flow และข้อมูลการศึกษาที่นำเข้ามาล่าสุดปี 2022 เป็นปัจจุบัน ส่วนข้อจำกัดของการศึกษานี้พบว่างานวิจัยที่คัดเข้าน้อย แต่ละการศึกษามีกลุ่มตัวอย่างน้อย และผู้เข้าร่วมการศึกษามากเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด (Haemodialysis) ซึ่งทำให้การนำไปใช้ในกลุ่มประชากรที่จำกัดในผู้ป่วยไตวายระยะต่างๆ และผู้ที่ทำการล้างหน้าท้อง (peritoneal dialysis) ต้องติดตามและระมัดระวังในการใช้ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ นอกจากนี้งานวิจัยที่คัดเข้ามีตั้งแต่ปี 1972 ทำให้สิ่งแทรกแซงบางชนิดไม่มีการนำมาใช้ในปัจจุบันหรือมีการนำมาใช้บางประเทศไม่แพร่หลาย เนื่องจากมีการศึกษามากมาย และด้านความทันสมัยในส่วนการพัฒนาเครื่องฟอกเลือด น้ำยา dialyzer ที่พบว่าปัจจุบันมีหลายหลายรูปแบบ ทำให้การฟอกในปัจจุบันการเกิดภาวะแทรกซ้อนและปัญหาที่พบในผู้ป่วยโรคไตอาจมีแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดและรูปแบบการฟอกเลือด จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมให้เป็นปัจจุบัน

## บรรณานุกรม



กาญจนา สุนทรสูงเนิน และ ศิริพร คำสะอาด. การวิเคราะห์กลุ่มย่อยในงานวิจัยทางคลินิก. ศรีนครินทร์วารสาร 2550;22(3):310-314.

คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2560. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัทโรงพิมพ์ วัชรินทร์ พี.พี.; 2557.

จินตนา อาจสันเทียะ และคณะ. ผลของการนวดฝ่าเท้า ในการลดภาวะแทรกซ้อนของการเกิดความดันโลหิตต่ำ ตะคริว ในระหว่างฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง.วารสารพยาบาลทหารบก. 2553; ฉบับที่ 1: 51-57

ตะคริว.วีรศักดิ์ เมืองไพศาล .เวชศาสตร์ผู้สูงอายุ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.ข้อมูลออนไลน์ที่มา:

[https://www.si.mahidol.ac.th/project/geriatrics/knowledge\\_article/knowledge\\_healthy\\_7\\_010.html](https://www.si.mahidol.ac.th/project/geriatrics/knowledge_article/knowledge_healthy_7_010.html)

ทัศนีย์ ประสบกิตติคุณ. การแปลผลฟอเรนส์ฟลีโอท. J NursSci 2552;27(2):14–21

ธีรพล ทิพย์พยอม. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบขั้นพื้นฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2560.

วาสนา จันทรขำ. ช่วงความเชื่อมั่นสำหรับขนาดอิทธิพลในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ. วารสารวิชาการพระจอมเกล้าพระนครเหนือ 2558;25(2):307-313.

สโนชา วงศ์ทางประเสริฐ และปิยะเมธ ดิลกธรสกุล. การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย: แนวคิดและการประยุกต์ใช้สำหรับบุคลากรทางการแพทย์. Rama Med J 2560;40:48-58

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย.2558 .Clinical Practice Recommendation for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease in Adults 2015.พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์เดือนตุลา.

สาวิตรี เกตุอม, เนติ สุขสมบูรณ์ และ นลินี พูลทรัพย์. อภิวิเคราะห์เบื้องต้น (ABC of Meta-analysis). บทความการศึกษาต่อเนื่อง[อินเทอร์เน็ต]. กลุ่มงานเภสัชกรรม: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล; [20 กุมภาพันธ์ 2560; 22 กันยายน 2563]. ที่มา[http://www.thaihp.org/index.php?option=other\\_detail&lang=th&id=24&sub=26](http://www.thaihp.org/index.php?option=other_detail&lang=th&id=24&sub=26)

สุรศักดิ์ เสาร์แก้ว. การอ่านและการแปลผลงานวิจัยการวิเคราะห์ห่อภิมาณ. เชียงรายเวชสาร 2559;8(1):1-10.

อัจฉรา คำมะทิตย์ และ มัลลิกา มากรัตน์. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ: วิธีการปฏิบัติทีละขั้นตอน Using the systematic review to provide a complete summary on a research question in evidence-based practice: a 3-step method. เครือข่ายวิทยาลัยพยาบาลและการสาธารณสุข ภาคใต้ 2559;3(3):247-248.

อัมพร จงเสรีจิตต์ และ นิคม มูลเมือง. การทบทวนอย่างเป็นระบบ(Systematic reviews). วารสารศิลป-ศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่โจ้ 2556;1:87-103.

Abdulla AJ, Jones P, Pearce V. Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. *Int J Clin Pract* 1999;53:494-496.

BC renal. Management of MUSCLE CRAMPS in Patients with Chronic Kidney Disease. 2017. BC Renal Agency.

Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, Di Stefano C, Consolo F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G, Corsi M, Maccari F. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *The American journal of clinical nutrition*. 1983 Oct 1;38(4):523-31

Burrai F, Lupi R, Luppi M, Micheluzzi V, Donati G, Lamanna G, Raghavan R. Effects of listening to live singing in patients undergoing hemodialysis: a randomized controlled crossover study. *Biological research for nursing*. 2019 Jan;21(1):30-8.

Caravaca, Francisco, et al. "Musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease." *Nefrologia (English Edition)* 36.4 (2016): 433-440.

Coppin RJ, Wicke DM, Little PS. Managing nocturnal leg cramps: calf-stretching exercises and cessation of quinine treatment: a factorial randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005;55:186-191.

Daniell HW. Simple cure for nocturnal leg cramps. *N Engl J Med* 1979;301:216.

Divia Acha, J. (2016). A study to assess the effectiveness of intradialytic stretching exercise on muscle cramps among patients undergoing hemodialysis in selected hospital at Coimbatore (Doctoral dissertation, Sree Abirami College of Nursing, Coimbatore).

Drouet, A. (2013). Management of muscle cramp: what's to be done?. *La Revue du praticien*, 63(5), 619-623



El-Hennawy, Adel S., and Salwat Zaib. "A selected controlled trial of supplementary vitamin E for treatment of muscle cramps in hemodialysis patients." *American journal of therapeutics* 17.5 (2010): 455-459.

El-Tawil, S., Al Musa, T., Valli, H., Lunn, M. P., Brassington, R., El-Tawil, T., & Weber, M. (2015). Quinine for muscle cramps. *Cochrane database of systematic reviews*, (4).

Heng-Jung Hsua. The association between chronic musculoskeletal pain and clinical outcome in chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *RENAL FAILURE* 2019, VOL. 41, NO. 1, 257–266.

Hsu, Heng-Jung, et al. "Factors associated with chronic musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease." *BMC nephrology* 15.1 (2014): 6.

Katzberg HD และคณะ. Symtomatic treatment for muscle cramp .*American association neurology* .2013

Katzberg, Hans D., Ahmir H. Khan, and Yuen T. So. "Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology." *Neurology* 74.8 (2010): 691-696.

Khajehdehi, Parviz, et al. "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps." *Nephrology Dialysis Transplantation* 16.7 (2001): 1448-1451.

Layzer RB. The origin of muscle fasciculations and cramps. *Muscle Nerve* 1994 ; 17 : 1243–1249.

Lynch, Katherine E., et al. "Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis." *American Journal of Kidney Diseases* 52.5 (2008): 962-971.

Lynch, P. G., Abate, M., Suh, H., & Wadhwa, N. K. (2014). Magnesium and Muscle Cramps in End Stage Renal Disease Patients on Chronic Hemodialysis. *Advances in Nephrology*, 2014.

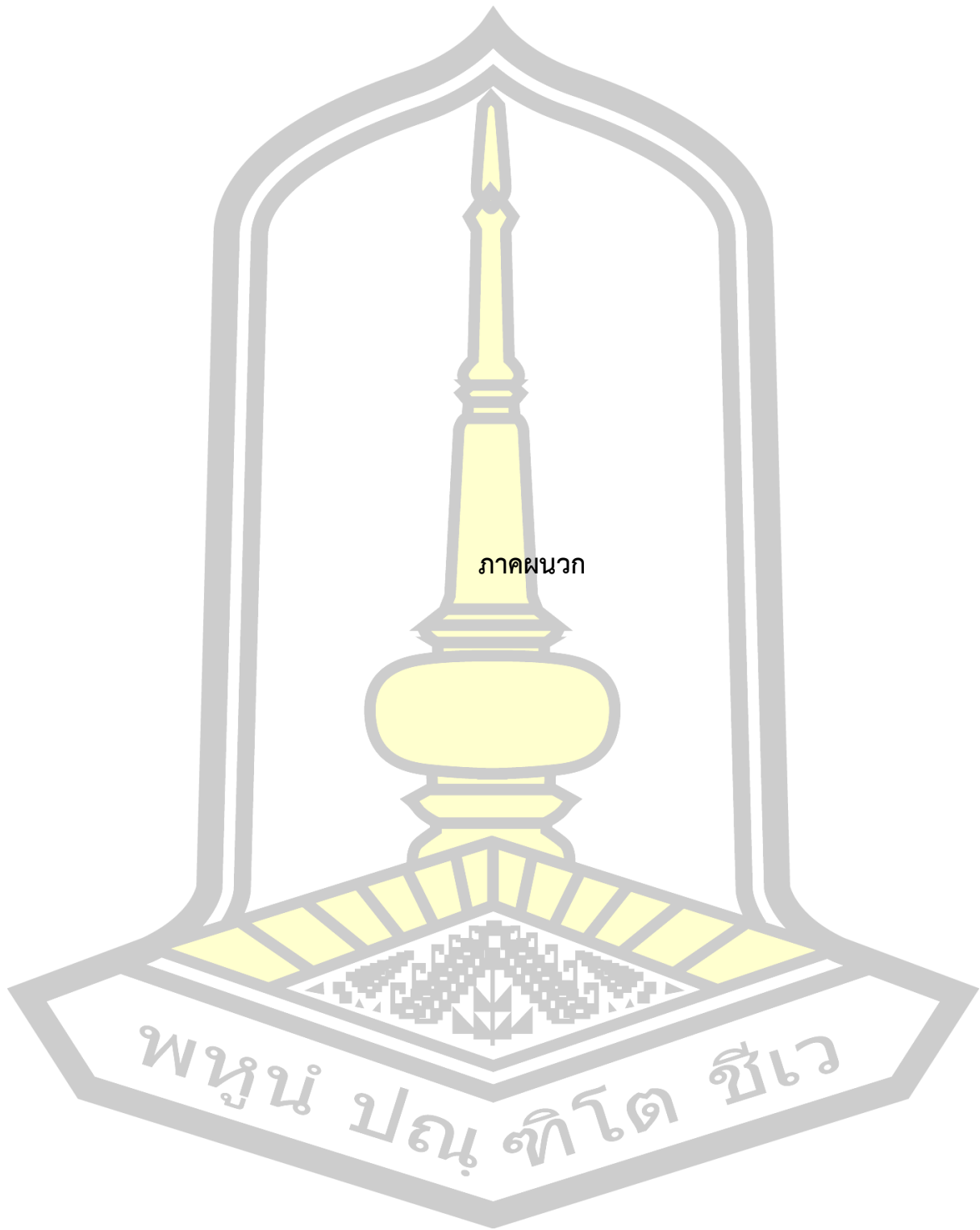
- Mastnardo, Diane, et al. "Intradialytic massage for leg cramps among hemodialysis patients: a pilot randomized controlled trial." *International journal of therapeutic massage & bodywork* 9.2 (2016): 3.
- Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle Nerve* 2005;32:431–442.
- Moledina, Dennis G., and Francis Perry Wilson. "Pharmacologic treatment of common symptoms in dialysis patients: a narrative review." *Seminars in dialysis*. Vol. 28. No. 4. 2015.
- Mousavi, Seyed Seifollah Beladi, et al. "The effect of gabapentin on muscle cramps during hemodialysis: a double-blind clinical trial." *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 26.6 (2015): 1142.
- Muscle Cramps : Reliable and validated outcome measures and new treatments are needed. Hans D. Katzberg , Hamid Sadeghian. *PRACTICAL NEUROLOGY*. JULY/AUGUST 2019.
- Muscle cramps. Bruno Bordoni; Kavin Sugumar; Matthew Varacallo. NCBI Bookshelf .  
ออนไลน์ที่: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499895/>
- Muscle cramps. Bruno Bordoni; Kavin Sugumar; Matthew Varacallo. NCBI Bookshelf  
ออนไลน์ที่: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK376/>
- Oboler SK, Prochazka AV, Meyer TJ. Leg symptoms in outpatient veterans. *West J Med* 1991;155:256–259.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Panadero, J. Sandoval, et al. "Action of quinine sulphate on the incidence of muscle cramps during hemodialysis (author's transl)." *Medicina clinica* 75.6 (1980): 247-249.
- Panchiri, Manoj, S. G. Joshi, and Dipali Dumbre. "Reduction of Muscle Cramps among Patients Undergoing Hemodialysis: The Effectiveness of Intradialytic Stretching Exercises." *International Journal of Nursing Education* 9.4 (2017): 64-69.
- Roca, ALEX O., et al. "Dialysis leg cramps. Efficacy of quinine versus vitamin E." *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs)*: 1992 38.3 (1992): M481-5.

Serrao, Mariano, et al. "Gabapentin treatment for muscle cramps: an open-label trial."  
Clinical neuropharmacology 23.1 (2000): 45-49.

Vimala, A. (2018). Effectiveness of Intradialytic Stretching Exercises on Reduction of  
Muscle Cramps among patients undergoing Haemodialysis at Sundaram  
Hospital, Trichy (Doctoral dissertation, Indira College of Nursing, Tiruchirappalli).

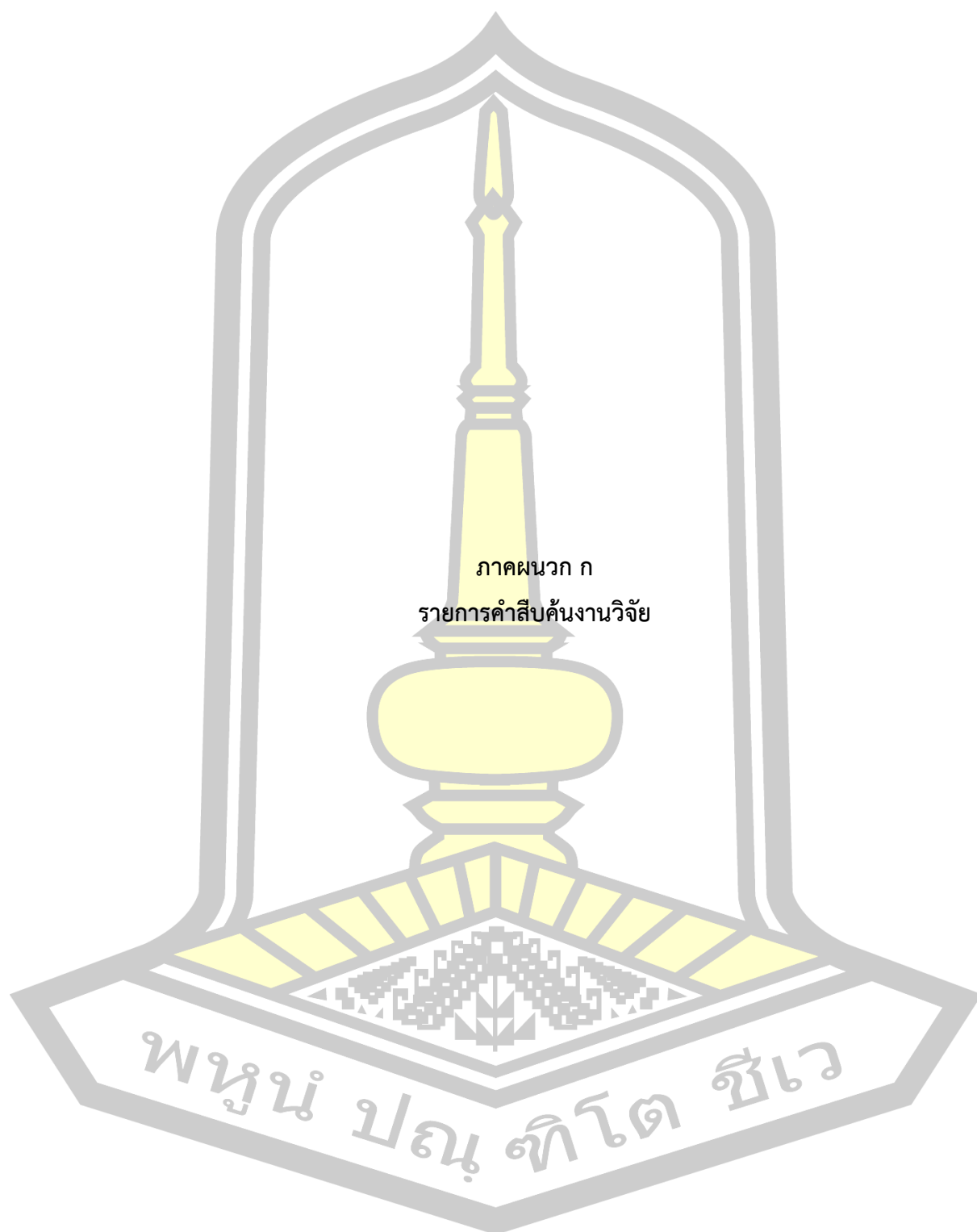
Young, G. (2015). Leg cramps. BMJ clinical evidence, 2015.





ภาคผนวก

พหุมนุ ปณ ทิโต ชีเว

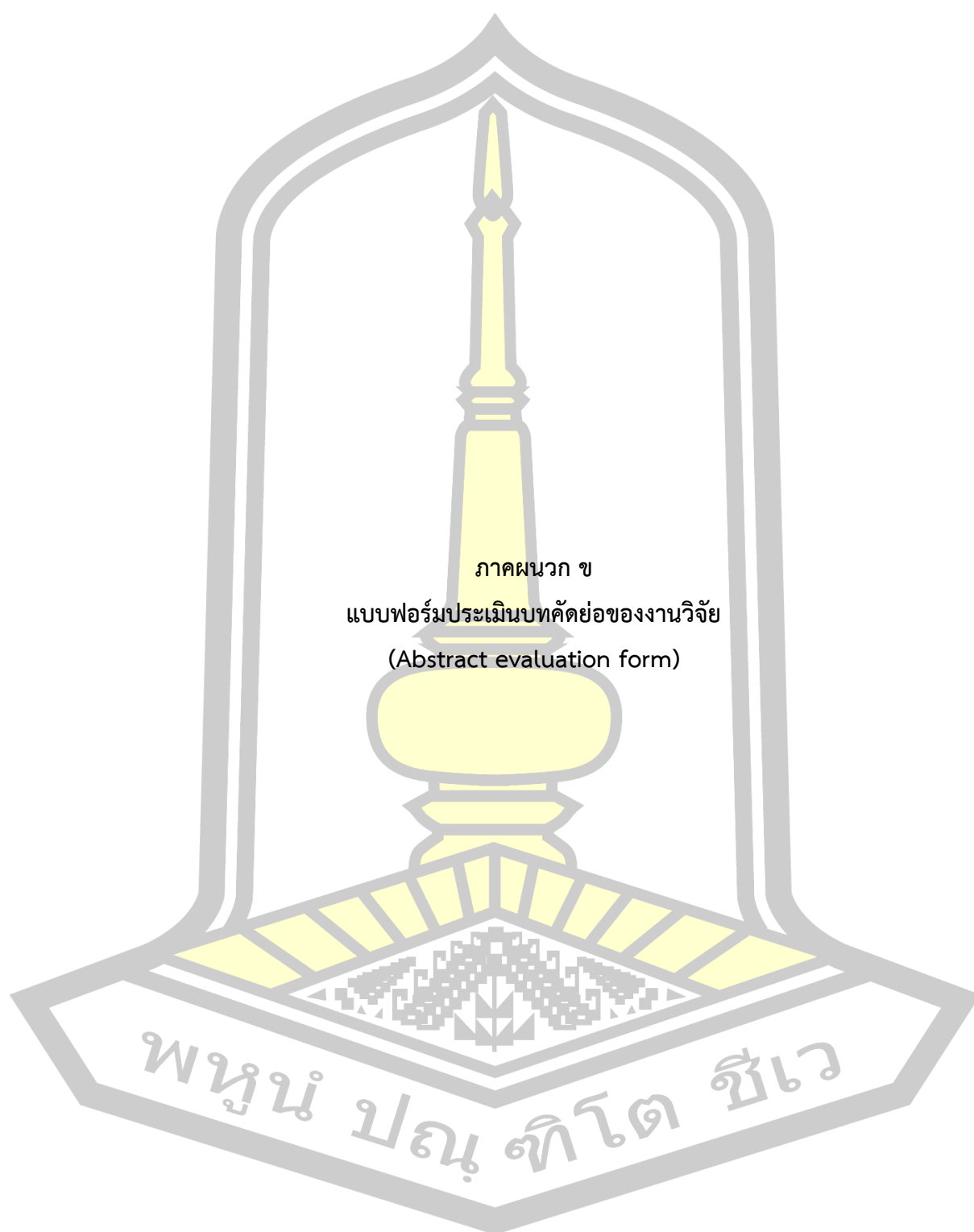


ตารางแสดงผลการสืบค้นการศึกษาจากฐานข้อมูลต่างๆ พร้อมคำสืบค้น

หมายเหตุ: รูปแบบการใช้คำสำคัญในสืบค้นจะแตกต่างกันในการสืบค้นจากฐานข้อมูลแต่ละแหล่ง

ฐานข้อมูล	คำสืบค้น	ผลการสืบค้น (จำนวน)	หมายเหตุ
1.....			





### แบบฟอร์มประเมินบทความคัดย่อ (Abstract evaluation form)

วัน/เดือน/ปี ที่ทำการบันทึก.....ลำดับที่งานวิจัย.....

ชื่องานวิจัย (Title).....

ชื่อผู้วิจัย (Authorship).....

ที่มา (Source).....

#### เกณฑ์การประเมิน

##### 1. เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- เป็นงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลและ/ หรือความปลอดภัย ของการรักษาหรือการจัดการด้วยยา หรือไม่ใช้ยา หรือการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ รวมถึงสมุนไพร และอาหารเสริม (all intervention : pharmacotherapy and non-pharmacotherapy treatment) ในการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง
- เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาดังกล่าวทางคลินิกมีกลุ่มควบคุม (Clinical Controlled Trial, Controlled trial)
- เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาดังกล่าวที่เกี่ยวข้องกับการรักษาตะคริวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทุกระยะ ทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดและไม่ได้ฟอกเลือด

##### 2. เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- รูปแบบการศึกษาที่มีการศึกษาในรูปแบบ cross sectional study, pre-post study
- การศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุม
- การศึกษานั้นไม่มีการรายงานผลการศึกษา

##### 3. สรุปผลการประเมิน

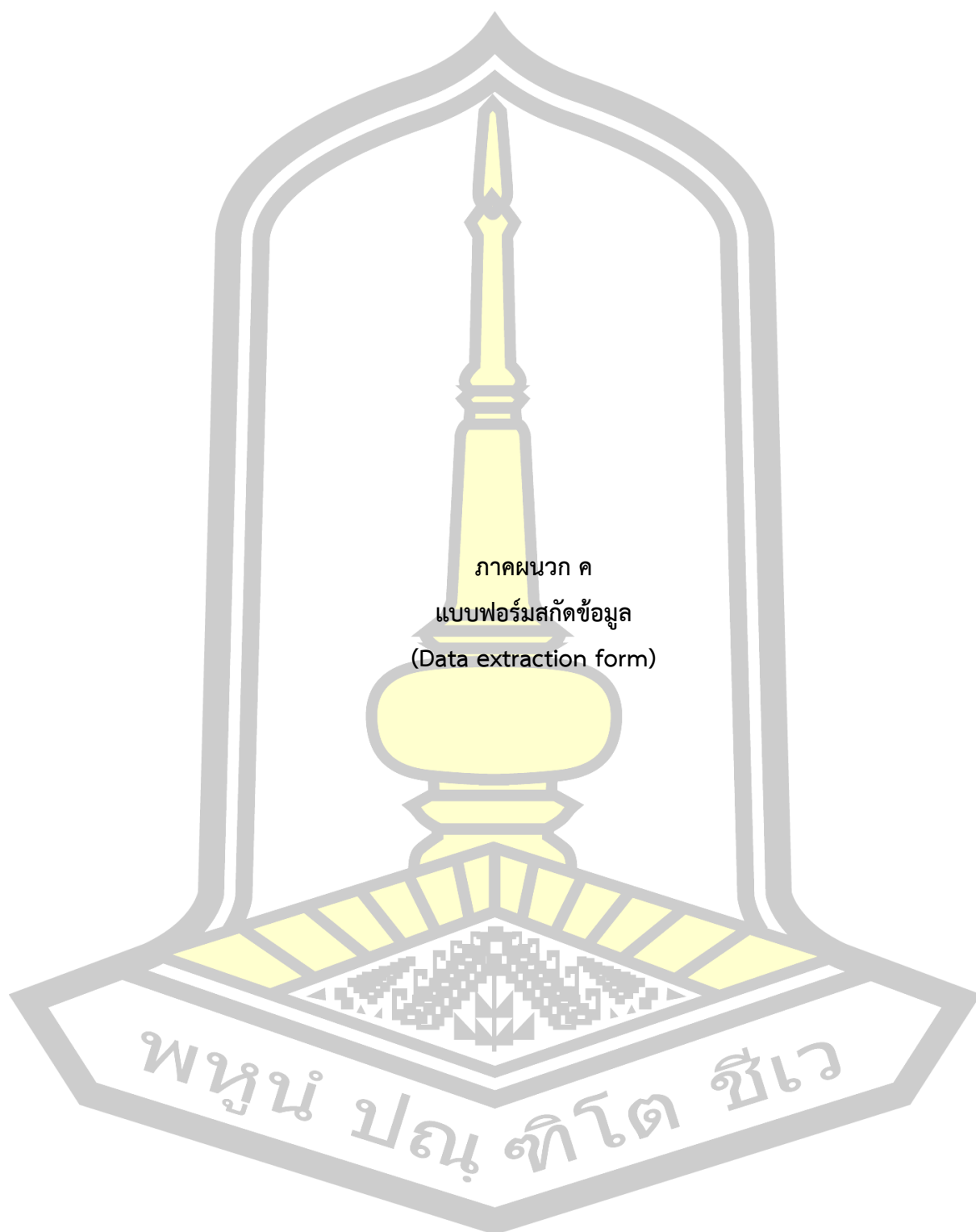
- ผ่าน
- ไม่ผ่าน
- ไม่แน่ใจ

หมายเหตุ : 1. ผ่าน หมายถึง งานวิจัยที่นำมาศึกษาผ่านเกณฑ์ที่กำหนดทุกข้อ  
2. ไม่ผ่าน หมายถึง งานวิจัยที่นำมาศึกษาไม่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดแม้แต่ข้อเดียว  
3. ไม่แน่ใจ หมายถึง ไม่มีข้อมูลเพียงพอ ข้อมูลไม่ชัดเจน

ข้อเสนอแนะ : .....

ผู้ประเมิน.....





## แบบฟอร์มสกัดข้อมูล (Data extraction form)

ชื่อผู้แต่ง.....ปีที่ศึกษา.....วัน/เดือน/ปีที่บันทึก...../...../.....ลำดับที่งานวิจัย.....

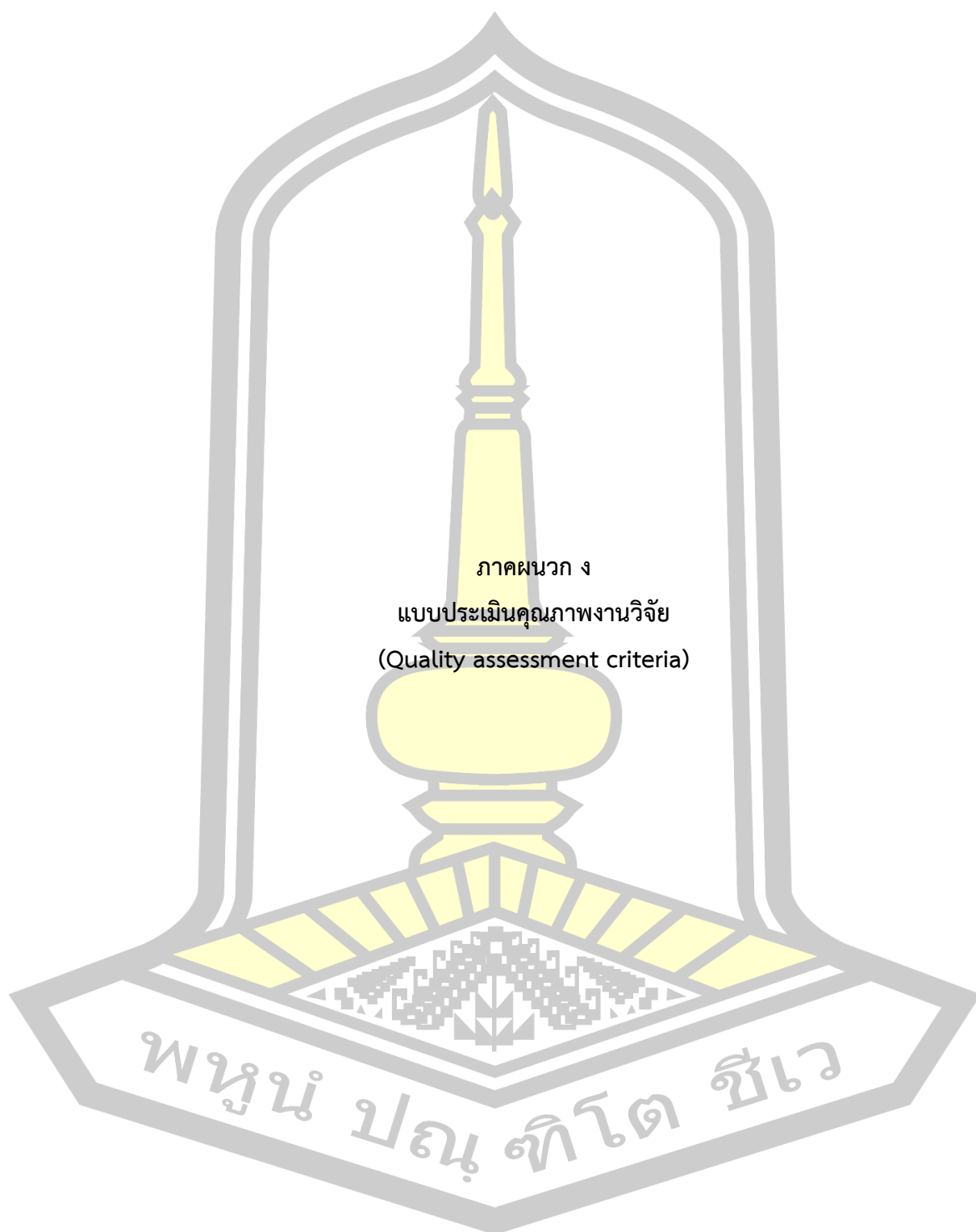
ข้อมูลทั่วไป	
1. รูปแบบการตีพิมพ์งานวิจัย (เช่น full report, abstract)	
2. สถานที่ทำการศึกษา	
ความเหมาะสมของงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเข้า-ออก	
3. ความเหมาะสมในการถูกคัดเข้าการศึกษา	<input type="radio"/> เหมาะสม <input type="radio"/> ไม่เหมาะสม
วิธีการศึกษา	
4. เป้าหมายการศึกษา	
5. รูปแบบการศึกษา (เช่น parallel, blind)	
6. หน่วยในการศึกษา (individuals or cluster/groups)	
7. ตัวแทรกแซงที่ให้ (Intervention)	
8. ตัวเปรียบเทียบ (Comparison)	
9. ระยะเวลาทั้งหมดของการศึกษา	
10. เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) - คัดออก (Exclusion criteria) ของงานวิจัย	
กลุ่มตัวอย่าง	
11. จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (จำนวนเริ่มต้น/คงเหลือ)	

12. ข้อมูลเบื้องต้นของกลุ่มตัวอย่าง (อายุ, เพศ, โรคร่วม, ยา รวม)	
13. ระยะของโรคไตเรื้อรัง (CKD stage)	
กลุ่มที่ได้รับตัวแทรกแซงหรือตัวเปรียบเทียบ (Intervention group/comparison group)	
1. ชนิด/ลักษณะ/ขนาดความแรง/การบริหารของตัว แทรกแซง	
2. ระยะในการให้ตัวแทรกแซง	
3. ระยะในการติดตามผลจากให้ตัวแทรกแซง	
ผลลัพธ์ (Outcome)	
4. ผลลัพธ์หลัก : ความสำเร็จของการรักษา(Clinical therapeutic efficacy )	
5. ผลลัพธ์รอง : ความปลอดภัย(อาการไม่พึงประสงค์)	
6. ระยะเวลาในการติดตามผล	
7. เกณฑ์ประเมินในการวัดผล	
8. ผู้วัดผล (physician, investigator, patient)	

ผู้ประเมิน.....

ผู้ประเมิน.....

ผู้เชี่ยวชาญ.....



แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment form)

ชื่อเรื่อง.....ปีที่ศึกษา.....วัน/เดือน/ปีที่บันทึก.....  
 การประเมิน Risk of bias 2.0

โดเมน	รายละเอียดการประเมิน	ผลการประเมิน
1. อคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม (Bias arising from the randomization process)	1.1 มีการจัดสรรเข้ากลุ่มแบบสุ่มหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	1.2 มีการปกปิดการจัดเข้ากลุ่มจนกระทั่งผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกนำเข้ามาและได้รับสิ่งทดลองแล้ว	Y/PY/PN/N/NI
	1.3 มีข้อมูลพื้นฐานที่ไม่สมดุลจนมีผลทำให้เกิดปัญหาต่อกระบวนการสุ่มหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns
2. อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง (Bias due to deviations from intended intervention)	2.1 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีการรับรู้ถึงสิ่งทดลองที่ได้รับในระหว่างการศึกษา	Y/PY/PN/N/NI
	2.2 ผู้ดูแลและผู้ที่เกี่ยวข้องกับการทดลองมีการรับรู้ถึงสิ่งทดลองที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับระหว่างการศึกษา	Y/PY/PN/N/NI
	2.3 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 2.1 หรือ 2.2 มีความเบี่ยงเบนจากการให้สิ่งทดลองนอกเหนือจากสิ่งที่คาดหวังในวิธีปฏิบัติปกติหรือไม่	NA/Y/PY/PN/N/NI
	2.4 ถ้าตอบ Y/PY ในข้อ 2.3 มีความเบี่ยงเบนจากสิ่งทดลองที่ไม่สมดุลระหว่างกลุ่มและดูเหมือนจะมีผลกระทบต่อผลลัพธ์การศึกษาด้วย	NA/Y/PY/PN/N/NI
	2.5 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่สามารถวิเคราะห์ได้ว่ามีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่พวกเขาได้รับ	Y/PY/PN/N/NI
	2.6 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 2.5 มีผลกระทบมากมายที่อาจเป็นไปได้ (ต่อผลของสิ่งทดลอง) ต่อการวิเคราะห์ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ผิดกลุ่ม	NA/Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns
3. อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป (Bias due to missing outcome data)	3.1 มีการเข้าถึงข้อมูลผลลัพธ์ได้โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคน หรือเกือบทุกคน	Y/PY/PN/N/NI
	3.2 ถ้าตอบ PN/N/NI ในข้อ 3.1 มีสัดส่วนของข้อมูลผลลัพธ์ที่หายไปและเหตุผลของข้อมูลที่หายไปคล้ายกันในแต่ละกลุ่มทดลองหรือไม่	NA/Y/PY/PN/N/NI

โดเมน	รายละเอียดการประเมิน	ผลการประเมิน
	3.3 ถ้าตอบ PN/N/NI ในข้อ 3.1 มีหลักฐานที่บ่งชี้ว่าผลลัพธ์การศึกษาจะแข็งแรงพอในการแสดงข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป	NA/Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns
4. อคติในการวัดผลลัพธ์ (Bias in measurement of the outcome)	4.1 ผู้ประเมินผลลัพธ์มีการรับรู้สิ่งทดลองที่ได้รับโดยผู้เข้าร่วมการศึกษา	Y/PY/PN/N/NI
	4.2 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 4.1 การประเมินผลลัพธ์นั้นได้รับอิทธิพลมาจากความรู้สิ่งทดลองที่ได้รับหรือไม่	NA/Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns
5. อคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา (Bias in selection of the reported result)	การรายงานข้อมูลผลลัพธ์เหมือนจะถูกคัดเลือกโดยตั้งอยู่บนข้อมูลผลการศึกษาที่ได้จาก....	Y/PY/PN/N/NI
	5.1 การวัดผลลัพธ์หลายอย่าง (เช่น มาตรฐาน, ค่าจำกัดความ, ระยะเวลา) ที่อยู่ภายใน domain นั้นหรือไม่	
	5.2 มีการวิเคราะห์ข้อมูลผลลัพธ์นั้นหลายครั้งหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns
Overall bias		Low/High/ Some concerns

หมายเหตุ : Y = Yes, PY = Probably yes, PN =Probably no, N=No, NI = No information, NA =Not assessment

สรุปภาพรวม Risk of Bias	เกณฑ์การตัดสิน
Low risk of bias	การศึกษานี้มี Low risk of bias ในทุกโดเมน
Some concerns	การศึกษานี้มี some concerns อย่างน้อย 1 โดเมน
High risk of bias	การศึกษานี้มี high risk of bias อย่างน้อย 1 โดเมน หรือการศึกษานี้มี some concerns มากกว่า 1 โดเมน

ผู้ประเมิน.....

ผู้ประเมิน.....

ผู้เชี่ยวชาญ.....

แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality assessment form)

ชื่อเรื่อง.....ปีที่ศึกษา.....วัน/เดือน/ปีที่บันทึก.....

การประเมิน ROBINS-I

โดเมน	รายละเอียดการประเมิน	ผลการประเมิน
1.อคติจากสิ่งรบกวน (bias due to confounding)	1.1มีความเป็นไปได้ที่สิ่งรบกวนส่งผลต่อการศึกษา หรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	1.2มีการวิเคราะห์การติดตามผู้ป่วยแยกตามตัว แทรกแซงที่ได้รับหรือไม่ หากตอบ N/PN ตอบคำถามข้อ 1.4 ถึง 1.6 หากตอบ Y/PY ตอบคำถามข้อ 1.3	Y/PY/PN/N/NI
	1.3 มีการยุติการแทรกแซงหรือเปลี่ยนตัวแทรกแซงที่ อาจสัมพันธ์กับปัจจัยที่ส่งผลต่อการทำนายผลลัพธ์ หรือไม่ หากตอบ N/PN ตอบคำถามข้อ 1.4 ถึง 1.6 หากตอบ Y/PY ตอบคำถามข้อ 1.7 ถึง 1.8	Y/PY/PN/N/NI
	1.4 ผู้เขียนมีวิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสมเพื่อควบคุม สิ่งรบกวนภายนอกทั้งหมดหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	1.5 สิ่งรบกวนหลักนั้นถูกควบคุมด้วยการวัดความ ถูกต้องและแม่นยำโดยตัวแปรที่มีอยู่ในการศึกษา หรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	1.6 ผู้เขียนมีการควบคุมตัวแปรหลังการแทรกแซงที่ อาจได้รับผลกระทบจากการแทรกแซงหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	1.7 ผู้เขียนได้มีการใช้วิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสมสำหรับ ควบคุมสิ่งรบกวนภายนอกที่สำคัญซึ่งอาจมีการผัน แปรตามเวลาหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	1.8 สิ่งรบกวนภายนอกหลักได้รับการควบคุมโดยมี การวัดความถูกต้องและแม่นยำของตัวแปรที่มีอยู่ใ นการศึกษาหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI

โดเมน	รายละเอียดการประเมิน	ผลการประเมิน
2.อคติจากการเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา (bias in selection of participants into the study)	2.1 การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาตามลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกสังเกตหลังจากเริ่มได้รับการแทรกแซงหรือไม่ หากตอบ N/PN ตอบคำถามข้อ 1.4 ถึง 1.6 หากตอบ Y/PY ตอบคำถามข้อ 1.3	Y/PY/PN/N/NI
	2.2 ตัวแปรหลังการแทรกแซงที่มีอิทธิพลต่อการเลือกสัมพันธ์กับการแทรกแซงหรือไม่ (หากข้อ 2.1 ตอบ Y/PY)	Y/PY/PN/N/NI
	2.3 ตัวแปรหลังการแทรกแซงที่มีอิทธิพลต่อการเลือกมีแนวโน้มที่จะได้รับอิทธิพลจากผลลัพธ์หรือสาเหตุของผลลัพธ์หรือไม่ (หากข้อ 2.2 ตอบ Y/PY)	Y/PY/PN/N/NI
	2.4 การเริ่มการติดตามและการเริ่มการแทรกแซงเกิดขึ้นพร้อมกันกับผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่หรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	2.5 มีการนำเทคนิคที่เหมาะสมมาใช้เพื่อแก้ไขสำหรับลดอคติจากการเลือกหรือไม่ (หากข้อ 2.2 และ 2.3 ตอบ Y/PY หรือในข้อ 2.4 ตอบ N/PN)	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	3.อคติจากการจัดกลุ่มให้สิ่งแทรกแซง (bias in classification of interventions)	3.1 มีการกำหนดกลุ่มแทรกแซงอย่างชัดเจนหรือไม่
3.2 ข้อมูลที่ใช้ในการกำหนดกลุ่มแทรกแซงมีการบันทึกไว้ก่อนเริ่มการแทรกแซงหรือไม่		Y/PY/PN/N/NI
3.3 การจำแนกสถานะของสิ่งแทรกแซงมีผลต่อความรู้ที่ได้หรือความเสี่ยงของผลลัพธ์หรือไม่		Y/PY/PN/N/NI
<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
4.อคติจากการไม่ได้รับสิ่งแทรกแซงที่ตั้งไว้ (bias due to)	หากจุดประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการแทรกแซงให้ตอบคำถามข้อ 4.1 และ 4.2	Y/PY/PN/N/NI
	4.1 ในการปฏิบัติมีการเบี่ยงเบนสิ่งแทรกแซงที่ตั้งใจไว้	Y/PY/PN/N/NI



โดเมน	รายละเอียดการประเมิน	ผลการประเมิน
deviation from intended interventions)	ก่อนเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ตามที่ตั้งไว้หรือไม่	
	4.2 มีการเบี่ยงเบนจากสิ่งแทรกแซงที่ตั้งใจไว้ระหว่างกลุ่มต่างๆไม่เท่ากันและมีแนวโน้มที่จะส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์หรือไม่(หากข้อ4.1 ตอบ Y/PY)	Y/PY/PN/N/NI
	หากจุดประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาผลของการเริ่มหรือความร่วมมือในการได้รับสิ่งแทรกแซงให้ตอบคำถามข้อ 4.3ถึง 4.6	Y/PY/PN/N/NI
	4.3 การแทรกแซงร่วมที่สำคัญมีความเท่ากันระหว่างกลุ่มแทรกแซงหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	4.4 ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่ได้รับการแทรกแซงสำเร็จจนเสร็จสิ้นการศึกษาหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	4.5 ผู้เข้าร่วมการศึกษาปฏิบัติตามการแทรกแซงที่ได้รับหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	4.6 มีการใช้การวิเคราะห์ที่เหมาะสมเพื่อประมาณผลของการเริ่มต้นและปฏิบัติตามการแทรกแซงหรือไม่(หากข้อ 4.3 ,4.4 และ 4.5 ตอบ N/PN)	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
5.อคติจากการสูญหายของข้อมูล (bias due to missing data)	5.1 มีข้อมูลผลลัพธ์ของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดหรือเกือบทั้งหมด	Y/PY/PN/N/NI
	5.2 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกคัดออกจากการสูญหายของข้อมูลที่ได้รับการแทรกแซงหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	5.3 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกคัดออกจากการสูญหายของข้อมูลตัวแปรที่สำคัญในการวิเคราะห์หรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	5.4 สัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาและเหตุผลของการสูญหายของข้อมูลมีความคล้ายคลึงกันในกลุ่มแทรกแซงต่างๆหรือไม่ (หากข้อ 5.1 ตอบ PN/N และข้อ 5.2 ถึง 5.3 ตอบ Y/PY)	Y/PY/PN/N/NI

โดเมน	รายละเอียดการประเมิน	ผลการประเมิน
	5.5 มีหลักฐานที่แสดงว่าการสูญหายของข้อมูลมีต่อผลลัพธ์ที่ได้หรือไม่ (หากข้อ 5.1 ตอบ PN/N และข้อ 5.2 และ 5.3 ตอบ Y/PY)	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
6.อคติจากการวัดผลลัพธ์ (bias in measurement of outcome)	6.1 การวัดผลได้รับอิทธิพลจากความรู้ที่ได้จากการแทรกแซงที่ได้รับหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	6.2 ผู้วัดผลลัพธ์ตระหนักถึงการแทรกแซงที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	6.3 วิธีการประเมินผลลัพธ์เหมือนกันในกลุ่มเปรียบเทียบและกลุ่มที่ได้รับแทรกแซงหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	6.4 มีความผิดพลาดของการวัดผลในระบบที่มีผลต่อการได้รับสิ่งแทรกแซงหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
7.อคติจากการเลือกรายงานผล (bias in selection of the reported result)	7.1 มีการวัดผลหลายอย่างในผลลัพธ์หลักหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	7.2 มีการวิเคราะห์หลายสิ่งที่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์จากการแทรกแซงหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	7.3 กลุ่มย่อยมีความแตกต่างกันหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Overall bias		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

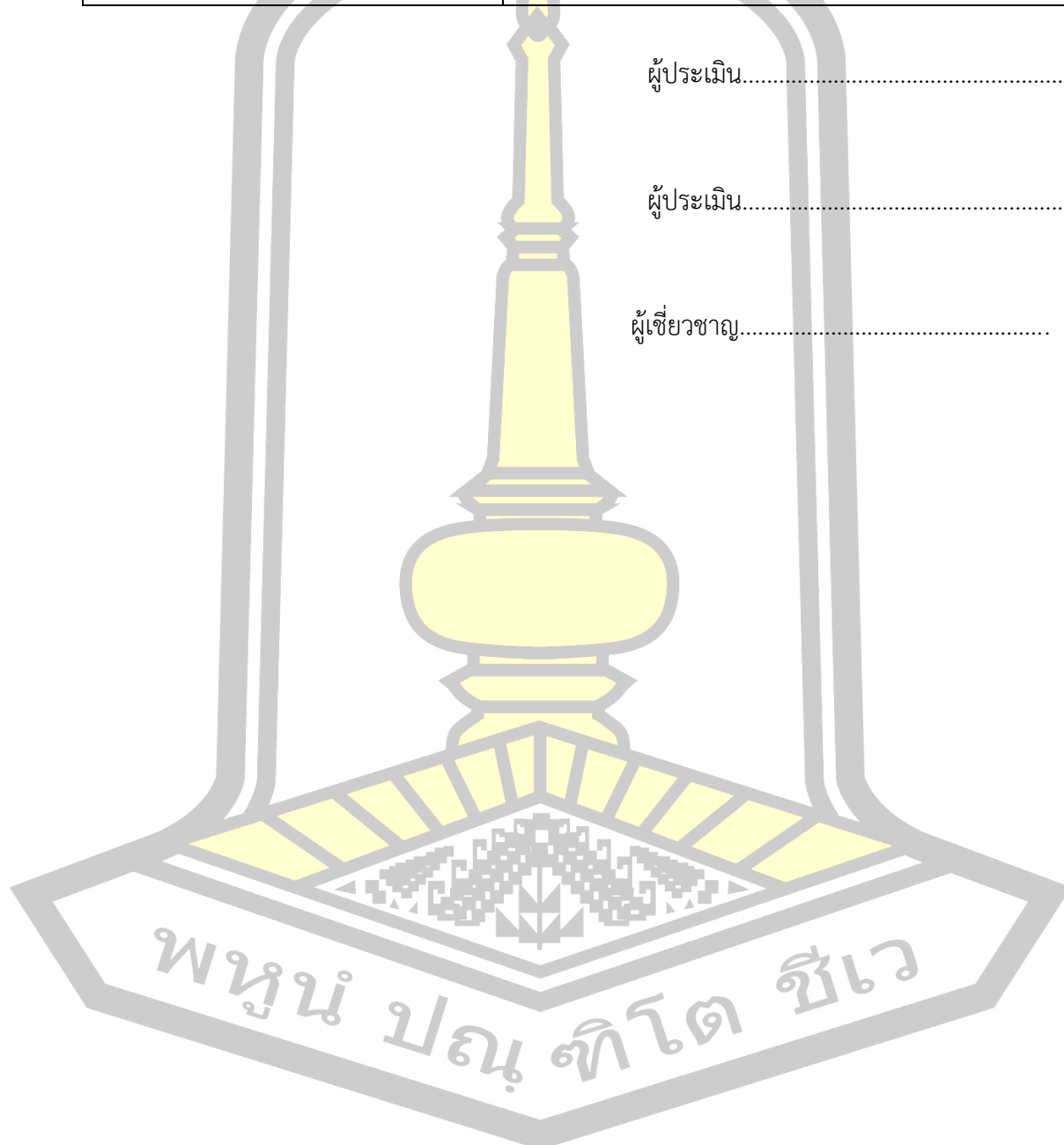
หมายเหตุ : Y = Yes, PY = Probably yes, PN =Probably no, N=No, NI = No information, NA =Not assessment

สรุปภาพรวม Risk of Bias	เกณฑ์การตัดสิน
Low risk of bias	การศึกษานี้มี Low risk of bias ในทุกโดเมน
Some concerns	การศึกษานี้มี some concerns อย่างน้อย 1 โดเมน
High risk of bias	การศึกษานี้มี high risk of bias อย่างน้อย 1 โดเมน หรือ การศึกษานี้มี some concerns มากกว่า 1 โดเมน

ผู้ประเมิน.....

ผู้ประเมิน.....

ผู้เชี่ยวชาญ.....



## รายละเอียดการประเมิน Risk of bias 2.0

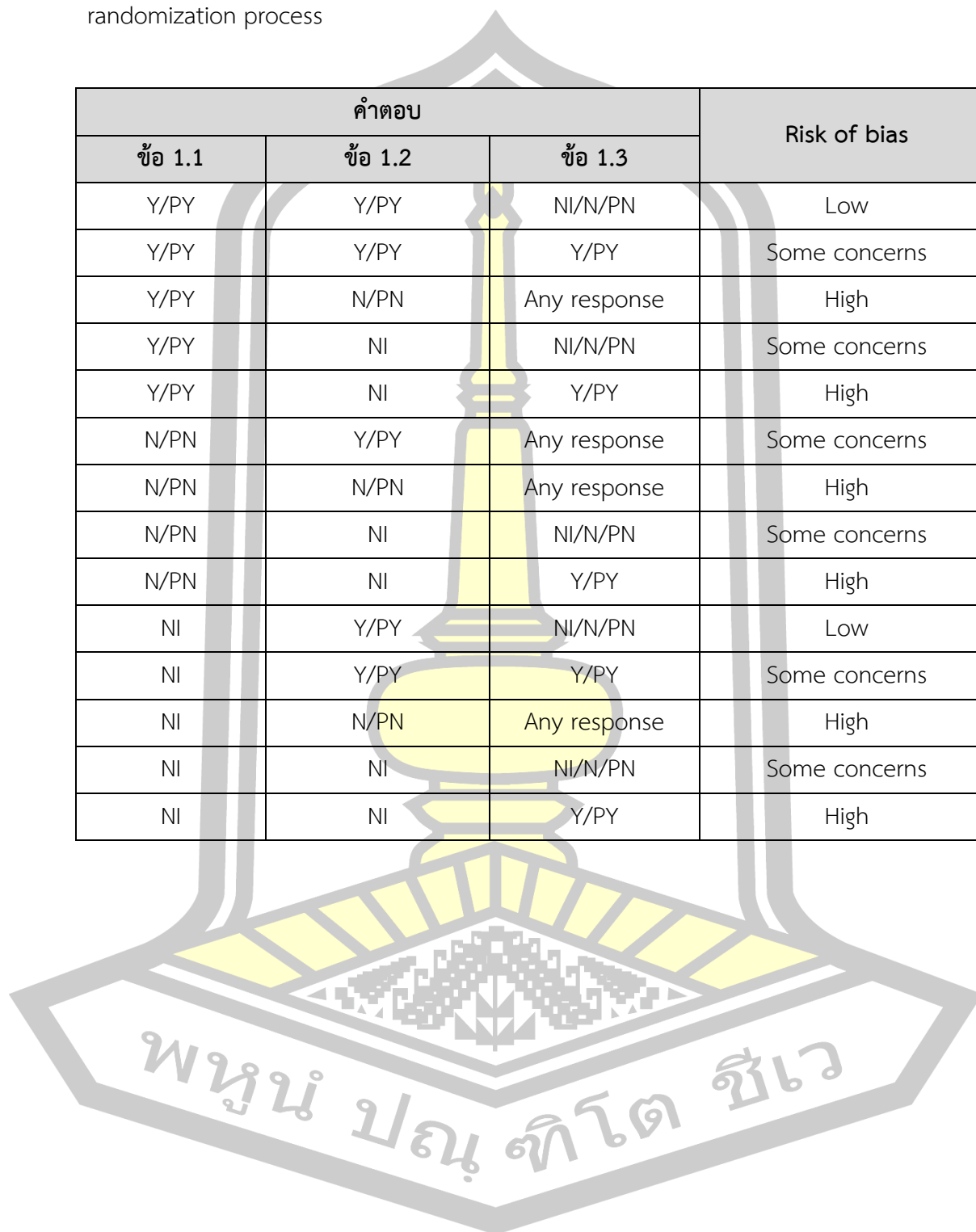
โดเมน	รายละเอียดการประเมิน	ผลการประเมิน
1. อคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม (Bias arising from the randomization process)	1.1 มีการจัดสรรเข้ากลุ่มแบบสุ่มหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	1.2 มีการปกปิดการจัดเข้ากลุ่มจนกระทั่งผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกนำเข้ามาและได้รับสิ่งทดลองแล้ว	Y/PY/PN/N/NI
	1.3 มีข้อมูลพื้นฐานที่ไม่สมดุลจนมีผลทำให้เกิดปัญหาต่อกระบวนการสุ่มหรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns
2. อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง (Bias due to deviations from intended intervention)	2.1 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีการรับรู้ถึงสิ่งทดลองที่ได้รับในระหว่างการศึกษา	Y/PY/PN/N/NI
	2.2 ผู้ดูแลและผู้ที่เกี่ยวข้องกับการทดลองมีการรับรู้ถึงสิ่งทดลองที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับระหว่างการการศึกษา	Y/PY/PN/N/NI
	2.3 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 2.1 หรือ 2.2 มีความเบี่ยงเบนจากการให้สิ่งทดลองนอกเหนือจากสิ่งที่คาดหวังในวิธีปฏิบัติปกติหรือไม่	NA/Y/PY/PN/N/NI
	2.4 ถ้าตอบ Y/PY ในข้อ 2.3 มีความเบี่ยงเบนจากสิ่งทดลองที่ไม่สมดุลระหว่างกลุ่มและดูเหมือนจะมีผลกระทบต่อผลลัพธ์การศึกษาด้วย	NA/Y/PY/PN/N/NI
	2.5 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่สามารถวิเคราะห์ได้ว่ามีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่พวกเขาได้รับ	Y/PY/PN/N/NI
	2.6 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 2.5 มีผลกระทบมากมายที่อาจเป็นไปได้ (ต่อผลของสิ่งทดลอง) ต่อการวิเคราะห์ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ที่ผิดกลุ่ม	NA/Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns

โดเมน	รายละเอียดการประเมิน	ผลการประเมิน
3. อคติจากข้อมูล ผลลัพธ์ที่ขาดหายไป (Bias due to missing outcome data)	3.1 มีการเข้าถึงข้อมูลผลลัพธ์ได้โดยผู้เข้าร่วม การศึกษาทุกคน หรือเกือบทุกคน	Y/PY/PN/N/NI
	3.2 ถ้าตอบ PN/N/NI ในข้อ 3.1 มีสัดส่วนของข้อมูลผลลัพธ์ที่หายไปและเหตุผลของ ข้อมูลที่หายไปคล้ายกันในแต่ละกลุ่มทดลองหรือไม่	NA/Y/PY/PN/N/NI
	3.3 ถ้าตอบ PN/N/NI ในข้อ 3.1 มีหลักฐานที่บ่งชี้ว่าผลลัพธ์การศึกษาจะแข็งแรงพอ ในการแสดงข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป	NA/Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns
4. อคติในการวัดผล ลัพธ์ (Bias in measurement of the outcome)	4.1 ผู้ประเมินผลลัพธ์มีการรับรู้สิ่งทดลองที่ได้รับ โดยผู้เข้าร่วมการศึกษา	Y/PY/PN/N/NI
	4.2 ถ้าตอบ Y/PY/NI ในข้อ 4.1 การประเมินผลลัพธ์นั้นได้รับอิทธิพลมาจากความรู้ ในสิ่งทดลองที่ได้รับหรือไม่	NA/Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns
5. อคติในการเลือก รายงานผลการศึกษา (Bias in selection of the reported result)	การรายงานข้อมูลผลลัพธ์เหมือนจะถูกคัดเลือกโดย ตั้งอยู่บนข้อมูลผลการศึกษาที่ได้จาก....	Y/PY/PN/N/NI
	5.1 การวัดผลลัพธ์หลายอย่าง (เช่น มาตรฐานวัด, คำ จำกัดความ, ระยะเวลา) ที่อยู่ใน domain นั้น หรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	5.2 มีการวิเคราะห์ข้อมูลผลลัพธ์นั้นหลายครั้ง หรือไม่	Y/PY/PN/N/NI
	<b>ผลการประเมิน Risk of Bias</b>	Low/High/ Some concerns
Overall bias		Low/High/ Some concerns

หมายเหตุ : Y = Yes, PY = Probably yes, PN =Probably no, N=No, NI = No information,  
NA =Not assessment

การจับคู่คำตอบในการประเมิน Risk of bias สำหรับโดเมน Bias arising from the randomization process

คำตอบ			Risk of bias
ข้อ 1.1	ข้อ 1.2	ข้อ 1.3	
Y/PY	Y/PY	NI/N/PN	Low
Y/PY	Y/PY	Y/PY	Some concerns
Y/PY	N/PN	Any response	High
Y/PY	NI	NI/N/PN	Some concerns
Y/PY	NI	Y/PY	High
N/PN	Y/PY	Any response	Some concerns
N/PN	N/PN	Any response	High
N/PN	NI	NI/N/PN	Some concerns
N/PN	NI	Y/PY	High
NI	Y/PY	NI/N/PN	Low
NI	Y/PY	Y/PY	Some concerns
NI	N/PN	Any response	High
NI	NI	NI/N/PN	Some concerns
NI	NI	Y/PY	High



การจับคู่คำตอบในการประเมิน Risk of bias สำหรับโดเมน Bias due to deviation from intended intervention

คำตอบ						Risk of Bias
2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	
Both 2.1 & 2.2N/PN		NA	Both 2.4& 2.5 Y/PY		NA	Low
Both 2.1 & 2.2N/PN		NA	Either 2.4 or 2.5 N/PN/NI		Y/PY	Some concerns
Both 2.1 & 2.2N/PN		NA	Either 2.4 or 2.5 N/PN/NI		N/PN/NI	High
Either 2.1 or 2.2 Y/PY/NI		Y/PY	Both 2.4& 2.5 Y/PY		NA	Low
Either 2.1 or 2.2 Y/PY/NI		Y/PY	Either 2.4 or 2.5 N/PN/NI		Y/PY	Some concerns
Either 2.1 or 2.2 Y/PY/NI		Y/PY	Either 2.4 or 2.5 N/PN/NI		N/PN/NI	High
Either 2.1 or 2.2 Y/PY/NI		N/PN/NI	Any response		Y/PY	Some concerns
Either 2.1 or 2.2 Y/PY/NI		N/PN/NI	Any response		N/PN/NI	High

การจับคู่คำตอบในการประเมิน Risk of bias สำหรับโดเมน Bias due to missing outcome data

คำตอบ			Risk of Bias
3.1	3.2	3.3	
Y/PY	NA	NA	Low
N/PN/NI	Any response	Y/PY	Low
N/PN/NI	Y/PY	N/PN/NI	Low
N/PN/NI	N/PN	N/PN/NI	High
N/PN/NI	NI	N/PN/NI	Some concerns

การจับคู่คำตอบในการประเมิน Risk of bias สำหรับโดเมน Bias in measurement of the outcome

คำตอบ		Risk of Bias
4.1	4.2	
N/PN	NA	Low
Y/PY/NI	Y/PY	High
Y/PY/NI	N/PN	Low
Y/PY/NI	NI	Some concerns

การจับคู่คำตอบในการประเมิน Risk of bias สำหรับโดเมน Bias in selection of the reported result

คำตอบ		Risk of Bias
5.1	5.2	
N/PN	N/PN	Low
N/PN	NI	Some concerns
NI	N/PN	Some concerns
NI	NI	Some concerns
N/PN	Y/PY	High
Y/PY	N/PN	High
Y/PY	Y/PY	High
Y/PY	NI	High
NI	Y/PY	High

สรุปผลการประเมิน Risk of Bias ของทุกโดเมน

สรุปภาพรวม Risk of Bias	เกณฑ์การตัดสิน
Low risk of bias	การศึกษานี้มี Low risk of bias ในทุกโดเมน
Some concerns	การศึกษานี้มี some concerns อย่างน้อย 1 โดเมน
High risk of bias	การศึกษานี้มี high risk of bias อย่างน้อย 1 โดเมน หรือ การศึกษานี้มี some concerns มากกว่า 1 โดเมน



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวคมดาว คำมูลตรี
วันเกิด	วันที่ 20 มกราคม พ.ศ. 2531
สถานที่เกิด	อำเภอเมือง จังหวัดนครพนม
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	บ้านเลขที่ 130 หมู่ 10 ตำบลคำเตย อำเภอเมือง จังหวัดนครพนม รหัสไปรษณีย์ 48000
ตำแหน่งหน้าที่การงาน	เภสัชกรชำนาญการ
สถานที่ทำงานปัจจุบัน	โรงพยาบาลร้อยเอ็ด เลขที่ 111 ถนนรณชัยชาญยุทธ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดร้อยเอ็ด รหัสไปรษณีย์ 45000
ประวัติการศึกษา	พ.ศ. 2543 ประถมศึกษา โรงเรียนอนุบาลนครพนม จังหวัดนครพนม พ.ศ. 2545 มัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนวิทยาศาสตร์จุฬารณราชวิทยาลัยมุกดาหาร จังหวัดมุกดาหาร พ.ศ. 2548 มัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนวิทยาศาสตร์จุฬารณราชวิทยาลัยมุกดาหาร จังหวัดมุกดาหาร พ.ศ. 2553 ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต (ภ.บ.) สาขาวิชาการบริหารเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี พ.ศ. 2566 ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต (ภ.ม.) สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

พูนุ ปณุกิตโต ชีวะ