

## Skeletal Muscle Relaxants

### ก. ข้อมูลเบื้องต้น

Skeletal muscle relaxants ในที่นี้หมายถึงยาที่ใช้บรรเทาอาการเจ็บปวดเฉียบพลันเนื่องจากกล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle spasm) เนื่องจากการบาดเจ็บหรือโรคของกล้ามเนื้อและกระดูก (musculoskeletal disease) โดยใช้ร่วมกับการพักผ่อนกล้ามเนื้อ กายภาพบำบัด และการรักษาอื่น ๆ ที่ช่วยบรรเทาอาการเจ็บปวด ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ทั้งนี้ไม่รวมถึงยาที่ใช้ในการคลายการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อ (muscle spasticity) จากโรคของไขสันหลังและสมอง เช่น baclofen และ tizanidine และไม่รวมถึงยาที่ใช้คลายกล้ามเนื้อระหว่างการดมยาเพื่อการผ่าตัด (neuromuscular blockers) ตัวอย่างยาในกลุ่ม skeletal muscle relaxants ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยประกอบด้วย

- Carisoprodol
- Chlorzoxazone
- Methocarbamol
- Orphenadrine
- Tolperisone

ยาในกลุ่มนี้หลายชนิดผลิตออกจำหน่ายในรูปแบบผสม ตัวอย่างเช่น

- Carisoprodol + phenylbutazone
- Carisoprodol + paracetamol
- Chlorzoxazone + paracetamol
- Orphenadrine + paracetamol

### ข. ข้อบ่งใช้ของ skeletal muscle relaxants ตามเอกสารกำกับยาในประเทศไทย

ยาแต่ละชนิดในกลุ่มนี้ต่างระบุข้อบ่งใช้<sup>1</sup>ที่แตกต่างกัน ทั้งที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับการคลายกล้ามเนื้อ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

#### Carisoprodol

Pain & stiffness in muscles & joints; to restore normal functional movement in musculoskeletal disorders.

#### Chlorzoxazone

Relief of skeletal muscle pain & spasm.

#### Methocarbamol

Acute back pain, skeletal muscle spasm, bursitis, fibrositis, torticollis, spondylitis, myositis & night leg cramps.

#### Orphenadrine

Painful muscular conditions, tension headache, non-articular rheumatism.

#### Tolperisone

Conditions associated w/ increased tonus of striated muscle due to organic or neurologic affections, muscular hypertonia, spasm & contracture. Locomotor disorders eg spondylosis, spondylarthrosis, lumboschialgia. Obliterative vascular diseases, conditions caused by disorders of vascular innervation.

### ค. ข้อบ่งใช้ของ skeletal muscle relaxants ตามเอกสารกำกับยาในต่างประเทศ

<sup>1</sup> MIMS Product Information. MIMS CliniConsult Thailand 3rd Issue 2005 CD ROM

ในสหรัฐอเมริกา methocarbamol, carisoprodol, chlorzoxazone และ orphenadrine ได้รับการขึ้นทะเบียน<sup>2</sup>ในปี ค.ศ. 1957, 1959, 1959 และ 1987 ตามลำดับ โดยได้รับ US FDA labeled indication ดังนี้คือ “Adjunct therapy for acute, painful musculoskeletal conditions” ส่วน tolperisone ไม่มีจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา

ในประเทศอังกฤษ<sup>3</sup> methocarbamol และ carisoprodol ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ดังนี้คือ “short-term symptomatic relief of muscle spasm” โดย BNF จัดยาทั้งสองไว้ในหมวดยา Other muscle relaxants และมีข้อสังเกต (note) ระบุว่า ประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ยังไม่ได้รับการพิสูจน์อย่างแน่ชัด

“The clinical efficacy of carisoprodol and methocarbamol as muscle relaxants is not well established although they have been included in compound analgesic preparations.”

ส่วน chlorzoxazone, orphenadrine และ tolperisone ไม่มีจำหน่ายในประเทศอังกฤษ

จากข้อบ่งใช้และข้อสังเกตข้างต้นสรุปได้ว่า ยาในกลุ่มนี้ใช้ไม่ใช่ยาหลักแต่เป็นยาเสริม (adjunct therapy) ใช้ในกรณีที่มี

อาการเฉียบพลัน (acute) ไม่ใช่โรคเรื้อรัง (chronic) โดยใช้ในช่วงสั้น (short-term) เพื่อบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวดของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (musculoskeletal) เนื่องจากกล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle spasm) ไม่มีการระบุงข้อบ่งใช้ในโรคของข้อ (joint disease) เช่น osteoarthritis หรือ rheumatoid arthritis แต่อย่างใด

#### ง. ที่ใช้ของ skeletal muscle relaxants ในทางคลินิก (place in therapy)<sup>4</sup>

ไม่มีหลักฐานว่ายาใดในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีกว่ายาอื่น

“There is no conclusive evidence to suggest that any skeletal muscle relaxant is superior to the others.”

การศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ทำได้ยาก เนื่องจากการวัดผลใช้การวัดเชิงจิตวิสัย (subjective measurements) และมีกระบวนการวิจัยที่ไม่สมบูรณ์ (inadequate study design)

ยาในกลุ่มนี้ทุกชนิดปรากฏว่ามีประสิทธิภาพต่ำลงหากใช้ระยะยาวเมื่อเทียบกับการใช้ยาในโรคเฉียบพลัน

“All skeletal muscle relaxants appear to be less effective in chronic disorders as opposed to acute disorders.”

ข้อมูลข้างต้นจึงสนับสนุนข้อสังเกตและข้อสรุปในข้อ ค. ในแง่ว่าประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ยังไม่ได้รับการพิสูจน์อย่าง

<sup>2</sup> Clinical Pharmacology CD-ROM Ver 2.18 Gold Standard 2005.

<sup>3</sup> Joint Formulary Committee. British National Formulary. 50 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005.

<sup>4</sup> Carisoprodol. Place in Therapy in DRUGDEX DRUG EVALUATION. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 126. Thomson Micromedex 2005

แน่ชัด และใช้ในกรณีที่มีอาการเฉียบพลัน (acute) ไม่ใช่โรคเรื้อรัง (chronic) โดยใช้ในช่วงสั้น (short-term)

#### จ. ปัญหาการใช้ skeletal muscle relaxants ในประเทศไทย

ยาในกลุ่มนี้เป็นที่นิยมใช้อย่างกว้างขวางทั้งที่ไม่ใช่ยาหลักในการรักษาโรค โดยมีผู้ป่วยจำนวนมากได้รับยาดังกล่าวอย่างต่อเนื่องในภาวะโรคเรื้อรัง และมีการใช้ในโรคที่ไม่ได้ระบุไว้ในข้อบ่งชี้ เช่น โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis)

ในการบรรเทาอาการเจ็บปวดกล้ามเนื้อและกระดูกเฉียบพลัน แพทย์ส่วนหนึ่งนิยมจ่ายยา NSAIDs ร่วมกับ paracetamol (หรือยาแก้ปวดอื่น) การให้ยาในกลุ่ม skeletal muscle relaxants ร่วมด้วย เท่ากับผู้ป่วยต้องใช้เวลาถึง 3 ชนิดในการบรรเทาอาการดังกล่าว และจากการตรวจเยี่ยมการปฏิบัติงานตามสถานพยาบาลต่างๆ พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ได้รับยาถึง 5-6 รายการ คือ ได้รับ paracetamol + NSAIDs + skeletal muscle relaxants (บางรายได้รับ diazepam เพื่อใช้เป็นยาคลายกล้ามเนื้อร่วมด้วย) + ยาถ่วงวัด + ยาป้องกันอาการ dyspepsia หรือแผลในกระเพาะอาหาร เช่น alum milk หรือ H2-blocker เป็นต้น ซึ่งจัดเป็นการให้ยาที่เกินความจำเป็น (over prescribing) ส่งผลให้เกิดความสูญเปล่า และเพิ่มความเสี่ยงจากการให้ยาแก่ผู้ป่วยอีกด้วย

นอกจากนี้ เนื่องจากยาดังกล่าวหลายชนิดเป็นยาผสม จึงมีปัญหาค่าซ้ำซ้อน (drug duplications) เกิดขึ้นในหลายกรณี เช่น การใช้ Alaxan<sup>®</sup> (carisoprodol + phenylbutazone) ร่วมกับ piroxicam ซึ่งเป็นการสั่งยา NSAIDs ซ้ำซ้อน .นวลจันทร์ เทพศุภรังษิกุล (1991)<sup>5</sup> รายงานว่าการใช้ยาในลักษณะดังกล่าวเกิดขึ้นทั้งกับแพทย์ในแผนกอายุรกรรมและแผนกกระดูกและข้อ โดยมีการสั่งใช้ยา NSAIDs ซ้ำซ้อนสูงถึงร้อยละ 29.7 (93 ใบสั่งยาจาก 313 ใบสั่งยา) ซึ่งเป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการใช้ยาแก่ผู้ป่วย เช่น ปวดท้อง เป็นแผลในเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้ หรือมีเลือดออกในทางเดินอาหาร เป็นต้น โดยมีโอกาสเกิดมากกว่าที่ได้รับยา NSAIDs เพียงขนานเดียว โดยการให้ยาในลักษณะดังกล่าวไม่เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ในเกือบทุกกรณีของการสั่งยาซ้ำซ้อน คือการสั่งยา piroxicam + Alaxan<sup>®</sup> (carisoprodol + phenylbutazone)

การใช้ยาซ้ำซ้อนยังเกิดขึ้นกับยาในกลุ่มนี้ที่ผสมกับ paracetamol โดยมีการสั่งร่วมกับ paracetamol หรือ ผู้ป่วยกินยา paracetamol เพิ่มเติมเข้าไปโดยไม่ทราบว่ายาที่ได้รับจากแพทย์มี paracetamol เป็นส่วนผสมอยู่แล้ว

<sup>5</sup> นวลจันทร์ เทพศุภรังษิกุล การใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดรับประทานของผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี วารสารกรมการแพทย์ 2541 พฤศจิกายน; 23(11):701-707

## จ. หลักฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ skeletal muscle relaxants และคุณภาพของงานวิจัย

เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน จึงขอยกตัวอย่างหลักฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาบางชนิดซึ่งเป็นที่นิยมใช้อย่างกว้างขวาง

กรณี orphenadrine พบงานวิจัยชนิด RCT ที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ใน musculoskeletal pain ในภาษาอังกฤษ ที่มีบทความให้อ่าน จำนวนเพียง 3 เรื่อง เรียงตามลำดับปีของงานวิจัย ดังนี้คือ

Valtonen EJ (1975)<sup>6</sup> ศึกษาการใช้ orphenadrine, orphenadrine + paracetamol เทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ในการบรรเทาอาการเจ็บปวดจากการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ในผู้ป่วย 400 คน โดยวัดผลจากการถามอาการจากผู้ป่วย (subjective assessment) พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 53, 66 และ 71 อาการดีขึ้นจากการใช้ยาหลอก orphenadrine และ orphenadrine + paracetamol ตามลำดับ โดยผู้วิจัยสรุปว่า orphenadrine มีประโยชน์ในการบรรเทาอาการดังกล่าว ข้อสังเกตในงานวิจัยนี้คือ 1. การวัดผลใช้การวัดเชิงจิตวิสัยซึ่งมีความแม่นยำและความน่าเชื่อถือต่ำกว่าการวัดเชิงวัตถุวิสัย (objective assessment) เช่นการ

ใช้ visual analogue scale ซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้วัดผลการรักษาที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวดที่ใช้แพร่หลายที่สุดในปัจจุบัน 2. การเปรียบเทียบผลการรักษาไม่ระบุค่านัยสำคัญทางสถิติ 3. การวิจัยนี้ให้ข้อสรุปว่าในการบรรเทาอาการเจ็บปวดจากโรคของกระดูกและกล้ามเนื้อ orphenadrine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก และการเพิ่ม paracetamol เข้าไปมีส่วนเพิ่มประสิทธิภาพได้เพียงเล็กน้อย ซึ่งสามารถคำนวณเป็น number needed to treat ได้เท่ากับ 20 จึงดูเหมือนว่า orphenadrine ควรเป็น drug of choice และ paracetamol เป็น adjunct therapy แต่ในความเป็นจริง จากข้อมูลการขึ้นทะเบียนยากลับเป็นตรงกันข้าม ทั้งนี้เนื่องจากในงานวิจัยนี้ขาดกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ paracetamol อย่างเดียวเป็นตัวเปรียบเทียบ จึงไม่สามารถบอกได้ว่าในกรณีทั่วไปซึ่งมักใช้ยาแก้ปวดเป็นยาขนานแรกในการรักษาหากเพิ่ม orphenadrine เข้าไปจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพขึ้นอีกเล็กน้อยเพียงใด

Hoivik<sup>7</sup> และคณะ (1983) ศึกษาการใช้ orphenadrine 35 มก. + paracetamol 450 มก. ให้ยาครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง เทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ในการบรรเทาอาการเจ็บปวดจาก

<sup>6</sup> Valtonen EJ. A controlled clinical trial of chlormezanone, orphenadrine, orphenadrine/paracetamol and placebo in the treatment of painful skeletal muscle spasms. Ann Clin Res. 1975 Apr;7(2):85-8.

<sup>7</sup> Hoivik HO, Moe N. Effect of a combination of orphenadrine/paracetamol tablets ('Norgesic') on myalgia: a double-blind comparison with placebo in general practice. Curr Med Res Opin. 1983;8(8):531-5.

การหดเกร็งของกล้ามเนื้อบริเวณคอและ  
ทรวงอก (myalgia nuchae) ในผู้ป่วย 44  
คน วัดผลด้วย visual analogue scale ทุก ๆ  
วัน พบว่ายาผสมบรรเทาปวดได้ดีกว่ายา  
หลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อสังเกตในงานวิจัยนี้คือ 1. มีผู้ป่วยจำนวนน้อย 2. ไม่  
ระบุค่าตัวเลขที่วัดได้ และไม่ระบุค่าแสดง  
นัยสำคัญทางสถิติ 3. ไม่ตอบคำถามว่าการ  
เพิ่ม orphenadrine เข้าไปในการรักษา ช่วย  
เพิ่มประสิทธิภาพจากการใช้ paracetamol  
เพียงอย่างเดียว มากน้อยเพียงใด

McGuinness<sup>8</sup> (1983) ศึกษาการใช้  
orphenadrine 35 มก. + paracetamol 450  
มก. เทียบกับ paracetamol โดยวัด  
ผลการรักษาจากการเจ็บปวด การหดเกร็ง  
ของกล้ามเนื้อ และการทำกิจกรรมของผู้ป่วย  
พบว่ายาผสมให้ผลการรักษาเร็วกว่ายาเดี่ยว  
ในทุกผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ  
ข้อสังเกตในงานวิจัยนี้คือ 1. ไม่ระบุจำนวน  
ผู้ป่วย 2. ไม่ระบุโรคหรืออาการของผู้ป่วย  
รักษา 3. ไม่ระบุขนาดและวิธีใช้ยา 4. ไม่ระบุ  
วิธีการวัดผลว่าใช้ subjective หรือ  
objective measurement 5. ไม่ระบุค่า  
ตัวเลขใด ๆ ที่วัดได้ 6. การระบุว่าแตกต่างกัน  
อย่างมีนัยสำคัญ แตกต่างจากการสรุปว่า  
แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น

<sup>8</sup> McGuinness BW. A double-blind comparison in  
general practice of a combination tablet containing  
orphenadrine citrate and paracetamol ('Norgesic')  
with paracetamol alone. J Int Med Res.  
1983;11(1):42-5.

การวิจัยนี้จึงไม่สามารถยืนยันว่าการเพิ่ม  
orphenadrine เข้าไปในการรักษา ช่วยเพิ่ม  
ประสิทธิภาพจากการใช้ paracetamol เพียง  
อย่างเดียว

จากตัวอย่างของงานวิจัย 3 เรื่อง  
ข้างต้น อาจสรุปได้ว่าคุณภาพของงานวิจัย  
ข้างต้นอยู่ในเกณฑ์พอใช้ (fair) ผลสรุปจาก  
งานวิจัยข้างต้นที่ระบุว่า orphenadrine มี  
ประสิทธิภาพจึงมีความน่าเชื่อถือต่ำ  
สอดคล้องกับข้อสังเกตของ BNF ที่กล่าวไว้  
แล้วในหัวข้อ ค. และสอดคล้องกับข้อสรุป  
จากงานวิจัยชนิด systematic review  
(meta-analysis) โดย Chou และคณะ  
(2004)<sup>9</sup> ซึ่งระบุว่า จากการรวบรวมงานวิจัย  
ที่ศึกษา muscle relaxants ทั้งหมดจำนวน  
101 การศึกษา ไม่พบว่ามีการศึกษาใดเลยที่  
มีคุณภาพในเกณฑ์ดี ส่วนใหญ่คุณภาพอยู่  
ในเกณฑ์ fair หรือ poor

"A total of 101 randomized trials were  
included in this review. No randomized  
trial was rated good quality."

กรณี carisoprodol พบงานวิจัย 4  
เรื่อง<sup>9</sup> คือ Hindle (1972), Baratta (1976),  
Cullen (1976) และ Soyka (1979) ทั้งหมด  
มีคุณภาพงานวิจัยระดับ fair ทั้งหมดเป็น  
การศึกษาใน acute neck หรือ low back  
syndrome ศึกษาในผู้ป่วย 48, 105, 65 และ  
414 รายตามลำดับ ในงานวิจัยของ Soyka

<sup>9</sup> Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative  
efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for  
spasticity and musculoskeletal conditions: a  
systematic review. J Pain Symptom Manage. 2004  
Aug;28(2):140-75. 9

ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดพบว่า carisoprodol มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการเจ็บปวดไม่แตกต่างจากยาหลอกจากการวัดด้วยคะแนนความเจ็บปวด 5 ระดับ (5-point scale)

กรณี methocarbamol<sup>9</sup> พบงานวิจัย 2 เรื่องคือ Tisdale (1975) และ Preston (1984) ต่างศึกษาประสิทธิภาพของยาใน acute local muscle spasm ผลการศึกษาของ Tisdale ในผู้ป่วย 180 คนพบว่ายามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการบรรเทาอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อและการเจ็บปวดเฉพาะที่ ณ 48 ชั่วโมงหลังการรักษา วัดผลด้วยคะแนน 5 ระดับ (5-point scale) แต่ไม่พบประสิทธิภาพของยาเมื่อวัดผลที่ 1 สัปดาห์ ผลการศึกษาของ Preston ในผู้ป่วย 227 คน ไม่พบความแตกต่างในการบรรเทาอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ

กรณี chlorzoxazone และ tolperisone ไม่พบงานวิจัยชนิด RCT ที่เกี่ยวข้องกับ musculoskeletal pain

กล่าวโดยสรุปหลักฐานที่สนับสนุนประสิทธิภาพของ skeletal muscle relaxant เหล่านี้เป็นหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำ งานวิจัยทั้งหมดเป็นงานวิจัยที่ทำก่อนปี ค.ศ. 1985 มีกระบวนการวิจัยและการวัดผลที่ไม่สมบูรณ์ มีผู้ป่วยจำนวนน้อย นอกจากนี้ผลลัพธ์จากงานวิจัยบางเรื่องแสดงให้เห็นว่ายามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอก

## ข. ความเสี่ยงจากการใช้ skeletal muscle relaxants

ยาในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงจากการใช้ยาทั้งที่ก่อให้เกิดความรำคาญและพบได้บ่อยเช่นกรณี orphenadrine อาจพบอาการ dizziness และ blurred vision ได้มากกว่า 10% หรือพบผลข้างเคียงที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตเช่น aplastic anemia ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3-1 ด้านล่าง

### ตารางที่ 3-1 ความเสี่ยงจากการใช้ orphenadrine<sup>10</sup>

#### ADVERSE REACTIONS: SIGNIFICANT

##### > 10%:

Central nervous system:  
Drowsiness, dizziness  
Ocular: Blurred vision

##### 1% to 10%:

Cardiovascular: Flushing of face, tachycardia, syncope  
Dermatologic: Rash  
Gastrointestinal: Nausea, vomiting, constipation  
Genitourinary: Decreased urination  
Neuromuscular & skeletal:  
Weakness  
Ocular: Nystagmus, increased intraocular pressure  
Respiratory: Nasal congestion

< 1% (Limited to important or life-threatening): Aplastic anemia, hallucinations

#### CONTRAINDICATIONS —

Hypersensitivity to orphenadrine or any component of the formulation; glaucoma; GI obstruction; cardiospasm; myasthenia gravis

<sup>10</sup> Orphenadrine in UpToDate Online 13.3.  
[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2006

**WARNINGS / PRECAUTIONS: COMPREHENSIVE** — Use with caution in patients with CHF or cardiac arrhythmias; some products contain sulfites

**PATIENT INFORMATION CONCISE** — May cause drowsiness; swallow whole, do not crush or chew sustained release product; avoid alcohol, may impair coordination and judgment

ในปี ค.ศ. 1997 Beers MH<sup>11</sup> ได้เชิญผู้เชี่ยวชาญระดับชาติด้านการใช้ยาในผู้สูงอายุ 6 คนมาร่วมจัดทำเกณฑ์ในการกำหนดรายการยาที่มีแนวโน้มไม่เหมาะสมที่จะใช้ในผู้สูงอายุ และต่อมาได้รับการปรับปรุงในปี ค.ศ. 2002<sup>12</sup> รายการยาดังกล่าวจึงถูกเรียกว่า Beers' Criteria (รายการของเบียร์ส) 1997 และ 2002 ตามลำดับ โดยคณะผู้เชี่ยวชาญได้เสนอยา 48 รายการที่ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป เนื่องจากยานั้นไม่มีประสิทธิภาพหรือมีความเสี่ยงสูงต่อผู้สูงอายุโดยไม่จำเป็น และมียาอื่นที่ปลอดภัยกว่าให้เลือกใช้ โดยระบุปัญหาของยาในกลุ่ม muscle relaxants

11 Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med. 1997 Jul 28;157(14):1531-6.

12 Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24. Erratum in: Arch Intern Med. 2004 Feb 9;164(3):298. Comment in: Arch Intern Med. 2004 Aug 9-23;164(15):1701.

ไว้ว่าส่วนใหญ่ (ได้แก่ carisoprodol, chlorzoxazone และ methocarbamol) เป็นยาที่ไม่เหมาะสมในผู้สูงอายุ โดยมีความรุนแรงของปัญหาระดับสูง (high severity rating) ทั้งนี้เพราะผู้สูงอายุทนยาดังกล่าวได้ไม่ดี เนื่องจากผลข้างเคียงด้าน anticholinergic ง่วงซึม (sedation) และอ่อนแรง นอกจากนี้ประสิทธิภาพของยาในขนาดยาที่ผู้สูงอายุทนยาได้ยังเป็นที่น่าสงสัย

“Most muscle relaxants (carisoprodol, chlorzoxazone and methocarbamol,) are poorly tolerated by the elderly, leading to anticholinergic side effects, sedation and weakness. The effectiveness at doses tolerated by the elderly is questionable.”

ส่วน orphenadrine ถูกระบุปัญหาแยกต่างหาก โดยมีความรุนแรงของปัญหาระดับสูง (high severity rating) เช่นเดียวกัน เนื่องจากก่อให้เกิดอาการง่วงซึมและผลข้างเคียงด้าน anticholinergic มากกว่าการรักษาอื่นที่ปลอดภัยกว่า

“Causes more sedation and anticholinergic adverse effects than safer alternatives”

หมายเหตุ phenylbutazone ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ skeletal muscle relaxants บางชนิดที่มีจำหน่ายในประเทศไทย รวมทั้ง piroxicam ซึ่งเป็นยาที่มีผู้ใช้ซ้ำซ้อนร่วมกับยาคลายกล้ามเนื้อข้างต้นจัดเป็นยาในรายการของเบียร์สด้วยเช่นกัน โดยข้อกังวลของยาดังกล่าวได้แก่ phenylbutazone อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงทางโลหิตที่ร้ายแรงและไม่ควรใช้ในผู้สูงอายุ (ในรายการของเบียร์ ค.ศ. 2002 ได้ตัดยานี้ออกไป) ส่วนการใช้ piroxicam ซึ่งจัดเป็น NSAIDs ที่มีระยะครึ่งชีวิตยาว ในขนาด full-

dosage ระยะยาวในผู้สูงอายุ มีแนวโน้มการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ไตวาย ความดันโลหิตสูง และหัวใจวาย ดังนั้นผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ Alaxan<sup>®</sup> ร่วมกับ piroxicam จึงได้รับยาที่ไม่ควรใช้ในผู้สูงอายุถึง 3 ชนิด ในคราวเดียวกัน บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 และ พ.ศ. 2551 ไม่ได้บรรจุยาผสมดังกล่าวไว้ในบัญชี และจัด piroxicam เป็นยาบัญชี ข. ดังนั้นแพทย์ผู้เฝ้าตามบัญชียาหลักแห่งชาติย่อมสามารถหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าวได้ โดยการไม่สั่งใช้ยาที่ไม่อยู่ในบัญชี และใช้ยาในบัญชี ก. ก่อนที่จะเลือกยาในบัญชี ข. จึงเป็นอีกตัวอย่างที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติอย่างเคร่งครัดจะช่วยลดความเสี่ยงจากการใช้ยาลงได้

ความเสี่ยงอื่น ๆ ของ skeletal muscle relaxants ที่มีรายงานและยังไม่ได้กล่าวไว้ในกรณีของ orphenadrine ประกอบด้วย fixed drug eruption,<sup>13</sup> accidental poisoning deaths,<sup>14</sup> (เป็นยาอันดับ 4 ใน 10 รายการที่เป็นสาเหตุการตายบ่อยที่สุดในเด็กที่กินยาโดยอุบัติเหตุในประเทศอังกฤษ ระหว่างปี 1950-1977)

<sup>13</sup> Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol.* 1998 Nov;37(11):833-8.

<sup>14</sup> Fraser NC. Accidental poisoning deaths in British children 1958-77. *Br Med J.* 1980 Jun 28;280(6231):1595-8.

acute intoxication<sup>15</sup> และ postoperative withdrawal<sup>16</sup> เป็นต้น

สำหรับกรณีของ drug withdrawal มีรายงานการเสพยาติด carisoprodol โดยในปี ค.ศ. 1997 The FDA Drug Abuse Advisory Committee ได้ร้องขอให้มีการศึกษาภาวะการเสพยาติดยานี้<sup>17</sup> ทั้งนี้บริษัทผู้ผลิตได้ระบุว่า psychological dependence และ abuse อาจเกิดขึ้นได้ให้ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มในการติดยาได้ง่าย<sup>18</sup> ในประเทศอินเดียผู้ติดยา carisoprodol หลายรายระบุว่าใช้ยานี้แทนยาเข้าฝิ่น (opiates)<sup>18</sup>

ในแง่ของปฏิกิริยาระหว่างยา orphenadrine มีปฏิกิริยากับยาหลายชนิด (ดังแสดงในตารางที่ 3-2) ส่วนใหญ่เนื่องจากฤทธิ์ anticholinergic และ sedation หากให้ร่วมกับ haloperidol อาจทำให้อาการของโรค schizophrenia เลวลง หากให้ร่วมกับ diazepam, alcohol, tramadol อาจเพิ่ม

<sup>15</sup> Fucci N, Romano B, Zirilli A. Acute intoxication with orphenadrine and clozapine. *Forensic Sci Int.* 2001 Nov 15;123(1):13-6.

<sup>16</sup> Esler MD, Pratt ME, Brunner MD. Postoperative orphenadrine withdrawal. *Br J Anaesth.* 2000 Sep;85(3):497.

<sup>17</sup> Carisoprodol Monograph in Clinical Pharmacology CD-ROM Ver 2.18 Gold Standard 2005. **17**

<sup>18</sup> Carisoprodol. Withdrawal Sign or Symptom in DRUGDEX DRUG EVALUATION. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 126. Thomson Micromedex 2005 **18**



ฤทธิ์การกดประสาท (CNS depressant effects)

ตารางที่ 3-1 แสดงรายชื่อยาที่มีปฏิกริยาระหว่างยากับ orphenadrine<sup>17</sup>

- Amantadine
- Amoxapine
- Antimuscarinics
- Anxiolytics, Sedatives, and Hypnotics
- Buprenorphine
- Bupropion
- Butorphanol
- Clozapine
- Cyclobenzaprine
- Disopyramide
- Dronabinol, THC
- Ethanol
- Haloperidol
- Kava Kava, Piper methysticum
- Maprotiline
- Nalbuphine
- Olanzapine
- Opiate Agonists
- Pentazocine
- Phenothiazines
- Sedating H1-blockers
- Tramadol
- Tricyclic antidepressants
- Valerian, Valeriana officinalis

#### ๕. คำแนะนำการรักษา musculoskeletal pain จาก treatment guidelines

ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างแนวทางการรักษาโรคต่าง ๆ ที่อยู่ในข่ายของ musculoskeletal pain จาก Prodigy Guidance ประเทศสหราชอาณาจักรว่ามีความจำเป็นต้องใช้ skeletal muscle relaxant หรือไม่อย่างไร

**กรณี Sprain และ Strain<sup>19</sup>** (หมายเหตุ Sprain หมายถึงการบาดเจ็บของเอ็นยึด

(ligament) พบบ่อยที่สุดกับข้อเท้า ส่วน Strain หมายถึงการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ พบบ่อยที่สุดกับกล้ามเนื้อ hamstring, rectus femoris, gastrocnemius, และ adductor longus)

Prodigy guidance ระบุให้รักษาด้วย RICE (Rest, Ice, Compression, Elevation) ยาที่แนะนำประกอบด้วย paracetamol, codeine (โดยการใช้ร่วมกับ paracetamol หากอาการไม่ดีขึ้น) หรือใช้ NSAIDs ในผู้ป่วยที่ความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจาก NSAIDs ไม่มีการกล่าวถึงการใช้ skeletal muscle relaxants ในแนวทางการรักษาฉบับนี้

**กรณี Neck Pain<sup>20</sup>** Prodigy guidance ระบุให้รักษาทางยาด้วยยาแก้ปวดได้แก่ paracetamol กินเมื่อปวด หรือ NSAIDs ให้กินอย่างสม่ำเสมอ (การกินยาอย่างสม่ำเสมอของยาทั้งสองข้างต้นให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่าการกินเมื่อปวด) ถ้าไม่ดีขึ้นให้ยาสองขนานร่วมกันระหว่าง paracetamol + NSAIDs หรือ paracetamol + codeine (ไม่ควรใช้ยาที่เป็นยาผสมระหว่าง paracetamol และ codeine เนื่องจากยาทั้งสองควรใช้คนละเวลากัน เพื่อประโยชน์ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย) ในผู้ป่วยที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อมาก (severe

<sup>19</sup> PRODIGY Guidance - Sprains and strains. Available at <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Sprains%20and%20strains>. Last revised July 2005.

<sup>20</sup> PRODIGY Guidance – Neck Pain. Available at <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Neck%20pain> Last revised July 2005.

muscle spasm) และไม่ตอบสนองต่อการให้ยาแก้ปวด แนะนำให้ใช้ diazepam 2-4 มก. วันละ 3 ครั้ง เพื่อคลายกล้ามเนื้อ เป็นเวลา 3-7 วัน ไม่ควรใช้นานกว่านี้เพื่อป้องกันปัญหาการติดยา หากอาการปวดยังไม่ดีขึ้น หลังการรักษาข้างต้นไปนาน 4-6 สัปดาห์ อาจพิจารณาให้ amitriptyline เริ่มต้นด้วยขนาด 10-25 มก. ก่อนนอน เป็นเวลา 1 เดือน หากยังไม่ดีขึ้นหรือมีข้อห้ามใช้ อาจพิจารณาให้ gabapentin เริ่มต้นที่ 100 มก. วันละ 3 ครั้ง จนได้ขนาดยาที่ให้ผลการรักษาที่ 900-1,800 มก. ต่อวัน ให้ติดต่อกันเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่มี neck pain ร้อยละ 50 ยังคงมีอาการที่ 1 ปีหลังการรักษา ไม่มีอาการกล่าวถึงการให้ skeletal muscle relaxants ชนิดอื่น ๆ นอกเหนือจาก diazepam ในแนวทางการรักษาฉบับนี้

#### กรณี Lower Back Pain<sup>21</sup>

Prodigy guidance ระบุให้รักษาทางยาด้วยยาแก้ปวดได้แก่ paracetamol, NSAIDs และ codeine เช่นเดียวกับ Neck Pain ส่วน muscle relaxants แนะนำให้ใช้ diazepam เป็น first-line choice โดยไม่ได้กล่าวถึง muscle relaxants ชนิดอื่น หากไม่ดีขึ้น แนะนำให้ใช้ amitriptyline หรือ gabapentin ในลักษณะเดียวกันกับ Neck Pain

<sup>21</sup> PRODIGY Guidance – Back Pain - Lower. Available at <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Back%20pain%20-%20lower>. Last revised July 2005.

กรณี Osteoarthritis<sup>22</sup> นำมากล่าวไว้ในที่นี้ ทั้งที่ไม่ใช่โรคของ musculoskeletal pain หากแต่เป็น joint pain เนื่องจากในประเทศไทยมีผู้ใช้ skeletal muscle relaxant ในผู้ป่วย osteoarthritis อย่างกว้างขวาง

Prodigy guidance ระบุให้รักษาด้วยยาแก้ปวด (paracetamol, NSAIDs, codeine และ topical agents ได้แก่ NSAIDs, capsaicin และ rubefacients) intra-articular corticosteroid injection, intra-articular hyaluronic acid, glucosamine, chondroitin และ surgery โดยไม่ได้กล่าวถึงการให้ muscle relaxants แต่อย่างใด

#### ฉ. สรุป

Skeletal muscle relaxants ได้แก่ carisoprodol, chlorzoxazone, methocarbamol, orphenadrine และ tolperisone เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้เป็นยาเสริมเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดเนื่องจากการหดเกร็งของกล้ามเนื้อแบบเฉียบพลัน ในระยะสั้น แต่ในประเทศไทยมีการใช้ยาดังกล่าวอย่างไม่สมเหตุผลอย่างกว้างขวางในหลายกรณี เช่น ใช้ในโรคอื่นที่ไม่ใช่โรคของกระดูกและกล้ามเนื้อเช่นโรคข้อ ใช้ระยะยาวอย่างต่อเนื่องแทนที่จะใช้ระยะสั้น ใช้ซ้ำซ้อนกับยา

<sup>22</sup> PRODIGY Guidance – Osteoarthritis. Available at <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Osteoarthritis#184397>. Last revised July 2005.

อื่นโดยเฉพาะ NSAIDs กับ paracetamol เนื่องจากยาในกลุ่มนี้หลายชนิดเป็นยาผสมกับ NSAIDs หรือ paracetamol ใช้เป็นประจำในผู้ป่วยแทบทุกรายเสมือนเป็นยาอันดับแรกๆ ที่ควรเลือกใช้ ใช้ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปทั้งที่ควรหลีกเลี่ยง ใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยาโดยไม่ตรวจสอบ เป็นต้น

จากการทบทวนหลักฐานต่าง ๆ พบว่ามีเพียง carisoprodol, orphenadrine และ methocarbamol ที่มีงานวิจัยชนิด RCT เปรียบเทียบกับยาหลอก ประสิทธิภาพที่วัดได้ไม่มีความชัดเจน เนื่องจากคุณภาพงานวิจัยที่ไม่มีเรื่องใดจัดอยู่ในเกณฑ์ดี งานวิจัยมีน้อยเรื่องและในแต่ละเรื่องมีผู้ป่วยจำนวนไม่มาก หากได้ผลมักเป็นผลในระยะสั้นเช่น 48 ชั่วโมงหลังการรักษา แต่ในหลายกรณีพบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอก

ยาเหล่านี้จัดเป็นยาที่ไม่ควรใช้ในผู้สูงอายุ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงสูง ในผู้ป่วยเด็กก็ไม่ควรใช้ เนื่องจากไม่มีงานวิจัยใดทำในเด็ก สำหรับผู้ป่วยอื่น ๆ พบผลข้างเคียงด้าน anticholinergic และ sedative effect ได้บ่อย มีปฏิกิริยากับยาหลายชนิด และยาบางชนิดมีฤทธิ์เสพติด

เมื่อประเมินร่วมกันระหว่างประสิทธิภาพของยาที่ไม่ชัดเจน กับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ยาเหล่านี้จึงมีโทษมากกว่าประโยชน์ที่อาจได้รับ ทั้งไม่ใช่ยา

จำเป็นที่ขาดเสียมิได้ เนื่องจากมียาอื่นที่ใช้เป็นยาหลักในการบรรเทาอาการเจ็บปวดจากโรคของกระดูกและกล้ามเนื้อบรรจุก่อนแล้วในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ยาแก้ปวดเช่น paracetamol, codeine และ NSAIDs ตลอดจน diazepam ซึ่งอาจใช้เป็นยาคลายกล้ามเนื้อได้ในผู้ป่วยบางรายที่มีความจำเป็น โดยให้ยาในระยะสั้น ส่วน baclofen และ tizanidine ใช้เฉพาะการหดเกร็งของกล้ามเนื้อที่เป็นรุนแรงในโรคบางชนิดเช่นบาดทะยัก การบาดเจ็บของไขสันหลัง และ multiple sclerosis ดังนั้น carisoprodol, chlorzoxazone, methocarbamol, orphenadrine และ tolperisone จึงไม่เคยได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

กรณีนี้เป็นอีกตัวอย่างที่แสดงให้เห็นว่า บัญชียาหลักแห่งชาติได้ตรวจสอบหลักฐานข้อมูลต่าง ๆ อย่างละเอียดรอบคอบเพื่อให้มั่นใจว่ายาใดที่บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติย่อมเป็นยาที่มีข้อมูล (Information) เพียงพอ มีประสิทธิภาพอย่างแท้จริง (Efficacious) และมีความเสี่ยงที่ยอมรับได้ (Acceptable Risk/Benefit Ratio) ส่วนยาใดที่ไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาฯ อาจหมายถึงการที่ยานั้นขาดคุณสมบัติข้อหนึ่งข้อใดหรือหลายข้อข้างต้น ดังนั้นผู้ให้ยาซึ่งหมายรวมถึงแพทย์ทั้งในสถานพยาบาลของรัฐและเอกชน เกสัชกรที่จ่ายยาด้วยตนเองที่ร้านขายยา และพยาบาลเวชปฏิบัติที่จ่ายยาแก่ผู้ป่วยใน

PCU (primary care unit) จึงควรหลีกเลี่ยง  
การใช้ยาที่ไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียา  
หลักแห่งชาติ เพื่อให้การใช้ยาทุกครั้งเป็นไป  
อย่างถูกต้องตามหลักเกณฑ์ของการใช้ยา  
อย่างสมเหตุสมผล ซึ่งจะช่วยลดความสูญเปล่า  
จากการใช้ยาลงได้ประการหนึ่ง