

(Original Article)

**Efficacy and Safety of Oral Zinc Sulfate for Uremic Pruritus in ESRD Patients,
A Double-Blinded, Randomized Controlled trial***Phunphai Somkearti, Anan Chausuwan**Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital,
Directorate of Medical Service, RTAF., Bangkok, Thailand*

Correspondenced to :

(Received : , Revised : , Accepted :)

Abstract

Background : Persistent itch or "Pruritus" has been one of deliberating symptoms burdening chronic kidney disease (CKD) patients and leads to poor quality of life (QOL). Previous evidence reported that the calcium channel type Cav 3.2 is upregulated in the skin of CKD stage 5 patients leads to decreased threshold in sensing the itch stimuli and zinc can decrease the activity of this channel. Zinc is also supposed to inhibit the release of histamine. An eight- week course of oral zinc sulfate 440 mg/day is found to be effective in relieving pruritus in hemodialysis patients from a randomized controlled trial without serious adverse effect, but there is no information about zinc level or any correlation between zinc level and the relief of pruritus symptom. This study aims to confirm the efficacy of oral zinc sulfate in relieving pruritus in Thai ESRD patients as the primary outcome. The correlation between zinc level and pruritus, the efficacy of oral zinc sulfate in improving QOL, and adverse effects from the drug were the secondary outcomes.

Methods : Patients were randomly allocated to receive zinc sulfate capsule 440 mg/d (220 mg bid) or identical placebo for 12 weeks and off-treatment for 4 weeks. The intensity of pruritus and QOL were evaluated by the Visual Analogue Scale (VAS) and the Uremic Pruritus in Dialysis Patients (UP-Dial) scale consequently every 4 weeks. Decreasing of 3 points or more from baseline VAS implies significant improvement.

Results : Total of 55 patients were allocated to 2 groups, 28 received oral zinc sulfate while 27 received placebo with similar baseline factors. At the beginning of the trial, there are significant differences in the Visual Analogue Scale (7.00±1.90 vs. 5.63±2.09) and the initial Zinc level (58.5±9.46 vs. 63±7.15 ug/dL) between both groups. Although there is difference in the change of the Visual Analogue Scale at 4th week of the study (1.41; 95 % confidence interval (CI), 0.095-2.732; p=0.036), after finishing the trial at 12th week and off-treatment phase at 16th week, there was no difference in relieving pruritus between the Zinc and the placebo group [1.131; 95 %CI, -0.423-2.684; p=0.150 and 1.505; 95 %CI, -0.142-3.152; p=0.072 respectively]. There was no correlation between zinc level or change in zinc level and the intensity of pruritus. There was also no difference between both groups in improving QOL and adverse effects of the medication.

Conclusion : Our study showed no difference between oral zinc sulfate and placebo in relieving pruritus in ESRD patient. Further trials are needed with more participants and the follow up zinc level at 4th week after treatment might be helpful.

Keywords : Zinc sulfate, pruritus, end stage renal disease, quality of life

Royal Thai Air Force Medical Gazette, Vol. 68 No. 2 May - August 2022

(นิพนธ์ต้นฉบับ)

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบแบบอำพรางสองฝ่ายของประสิทธิผลและความปลอดภัย ของซิงค์ซัลเฟตแบบรับประทานในการลดอาการคันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ผื่นผื่น สมเกียรติ พ.บ., อนันต์ เชื้อสุวรรณ พ.บ.

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา : อาการคันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นหนึ่งในอาการที่สร้างความทุกข์ทรมานและทำลายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย มีรายงานก่อนหน้าว่าอาการคันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 มีความสัมพันธ์กับยีนส์ที่ควบคุมการสร้างแคลเซียมไอออนแชนแนล และอาจถูกยับยั้งโดยสังกะสี นอกจากนี้สังกะสีอาจสามารถยับยั้งสารก่อความคันฮิสตามีนได้ มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบโดยให้ซิงค์ซัลเฟตรับประทานเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตพบว่าสามารถลดอาการคันได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่เกิดผลข้างเคียงร้ายแรง อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวยังไม่มีการวัดระดับปริมาณสังกะสีหรือระบุความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสังกะสีและการลดระดับอาการคันที่ชัดเจน การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อยืนยันประสิทธิผลของการให้สังกะสีรูปแบบซิงค์ซัลเฟตแบบรับประทานในการลดอาการคันในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและหาความสัมพันธ์ของระดับสังกะสีกับอาการคัน ประสิทธิภาพของการให้ซิงค์ซัลเฟตในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมถึงผลข้างเคียงของการใช้ซิงค์ซัลเฟต

ระเบียบวิธีวิจัย : ทำการสุ่มให้ซิงค์ซัลเฟตรับประทานวันละ 440 มิลลิกรัม หรือยาหลอกเป็นเวลา 12 สัปดาห์ และหยุดให้เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ทำการประเมินระดับความรุนแรงของอาการคันโดยใช้มาตรวัดความคันด้วยสายตาและประเมินคุณภาพชีวิตโดย Uremic Pruritus in Dialysis Patients scale ทุก 4 สัปดาห์ โดยให้การลดลงของค่ามาตรวัดความคันด้วยสายตาตั้งแต่ 3 เป็นต้นไปถือว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยจำนวน 55 ราย ได้รับการสุ่มได้รับซิงค์ซัลเฟตจำนวน 28 ราย และยาหลอกจำนวน 27 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกัน พบว่าสองกลุ่มมีระดับค่ามาตรวัดความคันด้วยสายตา (7.00 ± 1.90 และ 5.63 ± 2.09) และระดับสังกะสี (58.50 ± 9.46 และ 63.00 ± 7.15 มคก./ดล.) ในช่วงเริ่มต้นของการศึกษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้ว่าจะมีความแตกต่างในผลต่างค่าเฉลี่ยของระดับค่ามาตรวัดความคันด้วยสายตาเทียบกับระดับเริ่มต้นที่ 4 สัปดาห์ (1.41 ; 95% confidence interval (CI), $0.095-2.732$; $p=0.036$) แต่เมื่อติดตามการรักษาจนครบ 12 สัปดาห์และ 16 สัปดาห์พบว่าไม่มีความแตกต่างในการลดระดับค่ามาตรวัดความคันด้วยสายตาเทียบกับระดับเริ่มต้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (1.131 ; 95 %CI, $-0.423-2.684$; $p=0.150$) และ (1.505 ; 95% CI, $-0.142-3.152$; $p=0.072$) ตามลำดับ ไม่สามารถระบุความสัมพันธ์ระหว่างระดับสังกะสีหรือการเปลี่ยนแปลงของระดับสังกะสีในเลือดกับระดับค่ามาตรวัดความคันด้วยสายตา การให้ซิงค์ซัลเฟตแบบรับประทานขนาดนี้ไม่มีความแตกต่างในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเมื่อเทียบกับยาหลอก และไม่พบความแตกต่างในแง่ของอาการข้างเคียงระหว่างทั้งสองกลุ่ม

สรุป : การศึกษาไม่พบความแตกต่างระหว่างการให้ซิงค์ซัลเฟตรับประทาน หรือยาหลอก ในการลดระดับความรุนแรงของอาการคันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การศึกษาในอนาคตอาจต้องการกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษาที่มากขึ้น และการติดตามระดับสังกะสีในเลือดที่ 4 สัปดาห์

คำสำคัญ : ซิงค์ซัลเฟต, อาการคัน, โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย, คุณภาพชีวิต

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

อาการคันถือเป็นอาการหนึ่งที่สามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในหลายด้าน เช่น คุณภาพการนอนหลับและอารมณ์จากการศึกษา Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study หรือ DOPPS ซึ่งเป็นการศึกษาตามรุ่นที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบความชุกของผู้ป่วยที่มีอาการคันอยู่ที่ ร้อยละ 37 สำหรับในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องสามารถมีอาการคันได้เช่นเดียวกันโดยพบความชุกของอาการคันอยู่ที่ ร้อยละ 48.3 จากการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้

สมมติฐานของพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดอาการคันที่มักได้รับการกล่าวถึงและนำไปสู่การคิดค้นวิธีการรักษาเพื่อบรรเทาอาการคันในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ได้แก่ การคั่งของสารพิษ การทำงานที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน การทำงานที่ผิดปกติของระบบประสาท และภาวะไม่สมดุลของโอปิออยด์ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่จำเพาะหรือการรักษาที่สามารถลดอาการคันได้อย่างสมบูรณ์ รวมทั้งการรักษาด้วยยาบางชนิดอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ เช่น การให้ยาเกิดอาการง่วงซึมวิงเวียนศีรษะจากการให้ยากันชักกลุ่มกบาเพนทิน เป็นต้น^(1,2)

มีรายงาน⁽³⁾ ว่าผิวหนังของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่มีอาการคันมีระดับการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างแคลเซียมไอออนแชนเนลชนิด Cav 3.2 มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการคัน นำไปสู่การลดระดับชนิดกันของการรับรู้สีกัน และไอออนแชนเนลเหล่านี้อาจถูกยับยั้งโดยสังกะสี และยังมีหลักฐานเชื่อว่าสังกะสีอาจมีบทบาทลดการหลั่งสารฮิสตามีนของเซลล์มาสต์^(4,5) นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีแนวโน้มที่จะมีระดับสังกะสีในเลือดต่ำ ทั้งจากภาวะขาดสารอาหารหรือการสูญเสียไปในกระบวนการฟอกไต อย่างไรก็ตามยังไม่มีการยืนยันความสัมพันธ์ของระดับสังกะสีกับระดับความคัน ถึงแม้จะมีการศึกษาแบบสุ่ม (randomized trial) และสุ่มเปรียบเทียบขนาดเล็กลง⁽⁶⁾ โดยให้ซิงค์ซัลเฟตขนาด 440 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตจำนวน 40 ราย จากประเทศอิหร่าน สามารถลดอาการคันได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่เกิดผลข้างเคียงร้ายแรง อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวยังไม่มีการวัดระดับปริมาณสังกะสีหรือระบุความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสังกะสีและ

การลดระดับอาการคันที่ชัดเจน และยังไม่พบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ในประเทศไทย นอกจากนี้ผลของการให้สังกะสีเสริมจากการทบทวนอย่างเป็นระบบของการใช้ยาเสริมและยาทางเลือกในการรักษาอาการคันที่เกิดจากโรคไตเรื้อรัง พบว่าได้ผลไม่แน่นอน⁽⁷⁾ ดังนั้นเป็นที่มาของการวิจัยนี้เพื่อศึกษาประสิทธิผลของสังกะสีในการบรรเทาอาการคันที่เกิดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในประเทศไทย และหาความสัมพันธ์ระหว่างสังกะสีกับอาการคัน และคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย รวมทั้งความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการให้สังกะสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลักคือเพื่อศึกษาประสิทธิผลของสังกะสีแบบรับประทานในการบรรเทาอาการคันที่เกิดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และมีวัตถุประสงค์รองคือเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับสังกะสีในเลือดและอาการคันที่เกิดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เพื่อศึกษาประสิทธิผลของสังกะสีแบบรับประทานในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและเพื่อศึกษาความปลอดภัย และผลข้างเคียงของการให้สังกะสีแบบรับประทานในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ระเบียบวิธีวิจัย

ทำการศึกษาแบบสุ่มและสุ่มเปรียบเทียบ โดยการปกปิดสองทาง ระหว่างกลุ่มศึกษาที่ได้รับยาซิงค์ซัลเฟตขนาดวันละ 440 มิลลิกรัม และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกที่มีลักษณะเหมือนกันและจำนวนเท่ากัน คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์และไม่มีเกณฑ์คัดออกและยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย โดยมีเกณฑ์คัดเข้าคือ 1) อายุมากกว่า 18 ปี 2) ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องนานกว่า 3 เดือน 3) มีอาการคันอย่างน้อย 3 ครั้งต่อ 2 สัปดาห์ครั้งละหลายนาทีและรบกวนผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง โดยไม่มีปัญหาโรคผิวหนังอย่างอื่น และ 4) ไม่มีประวัติแพ้ซิงค์ซัลเฟต สำหรับเกณฑ์คัดออก ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีปัญหาจิตเวช 2) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารได้ 3) ผู้ป่วยที่มีรอยโรคทางผิวหนังเกิดใหม่ช่วงที่ทำการรักษา 4) ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตระหว่างการรักษา

แบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดย random allocation กลุ่มศึกษาจะได้รับยาซิงค์ซัลเฟตในซองสีชาวันละ 440 มก.

โดยแบ่งให้ครั้งละ 220 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในขณะที่กลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอกในลักษณะเหมือนกันวันละ 2 ครั้ง ทั้งสองกลุ่มได้รับยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ จากนั้นทำการหยุดยาในทั้งสองกลุ่มเป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยระหว่างการทำการศึกษา ผู้ป่วยสามารถเข้ารักษาอาการคันที่ใช้อ้อยูเดิมได้ในปริมาณที่คงที่ โดยไม่มีการปรับยา ทำการสัมภาษณ์เก็บข้อมูลพื้นฐานประเมินระดับความคันโดยใช้มาตราวัดความคันด้วยสายตาจาก 0 ถึง 10 ซม. (Visual Analogue Scale, VAS) ทุก 4 สัปดาห์ ประเมินระดับความคันและคุณภาพชีวิตที่ได้รับผลกระทบจากอาการคันด้วยแบบสอบถาม Uremic Pruritus in Dialysis Patients scale⁽⁶⁾ (รูปที่ 1) ที่สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 16

ส่งเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 16 จากการคำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตรที่ใช้การศึกษาแบบสุ่มและผลการศึกษา เปลี่ยนตัวแปรต่อเนื่อง โดยอ้างอิงการศึกษาของ Najafabadi และคณะ⁽⁶⁾ ที่ได้ค่าความแตกต่างของระดับความคันโดยมาตราวัดความคันด้วยสายตาก่อนและหลังการให้ซิงค์ซัลเฟต ดังนี้ ในกลุ่มที่ได้รับซิงค์ซัลเฟต

(treatment) มีค่าเฉลี่ย = 3.8, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 2.35 ส่วนกลุ่มที่ได้รับซิงค์ซัลเฟต (control) มีค่าเฉลี่ย = 2.05 และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 2.16 โดยให้ ratio (control/treatment) = 1 Alpha = 0.05, Z (0.975) = 1.96 และ Beta = 0.20, Z(0.80) = 0.84 จะได้จำนวนผู้ป่วยขั้นต่ำที่ต้องใช้ในการศึกษากลุ่มละ 27 รายเป็นอย่างต่ำ^(9,10)

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ STATA ข้อมูลพื้นฐานใช้สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลที่เป็นลำดับชั้นใช้จำนวนและร้อยละ ข้อมูลเชิงปริมาณใช้ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ มัชยฐานและพิสัยควอไทล์ ใช้หลักการวิเคราะห์แบบ intention to treat การเปรียบเทียบใช้ chi-square, Fischer's exact test, ANOVA และ t-test ตามความเหมาะสม ค่า p เป็นแบบ 2 ทาง และค่าที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยได้ผ่านการรับรองจริยธรรม โดยศูนย์วิจัยและพัฒนาสิ่งประดิษฐ์คิดค้นทางการแพทย์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

รูปที่ 1 แสดงแบบสอบถาม Uremic Pruritus in Dialysis Patients scale (UP-DIAL scale) ซึ่งประกอบด้วย 3 ส่วน:

- ส่วนที่ 1: วัดความถี่ของการคัน (0-4 ครั้งต่อสัปดาห์)
- ส่วนที่ 2: วัดความรุนแรงของการคัน (ไม่มีถึงมากที่สุด)
- ส่วนที่ 3: วัดผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต (0-4 คะแนน)

 นอกจากนี้ยังมีภาพร่างร่างกายมนุษย์เพื่อระบุตำแหน่งการคัน

รูปที่ 2 แสดงแบบสอบถาม Uremic Pruritus in Dialysis Patients scale (UP-DIAL scale) ซึ่งประกอบด้วย 3 ส่วน:

- ส่วนที่ 1: วัดความถี่ของการคัน (ไม่มีถึงมากที่สุด)
- ส่วนที่ 2: วัดความรุนแรงของการคัน (ไม่มีถึงมากที่สุด)
- ส่วนที่ 3: วัดผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต (0-4 คะแนน)

 นอกจากนี้ยังมีภาพร่างร่างกายมนุษย์เพื่อระบุตำแหน่งการคัน

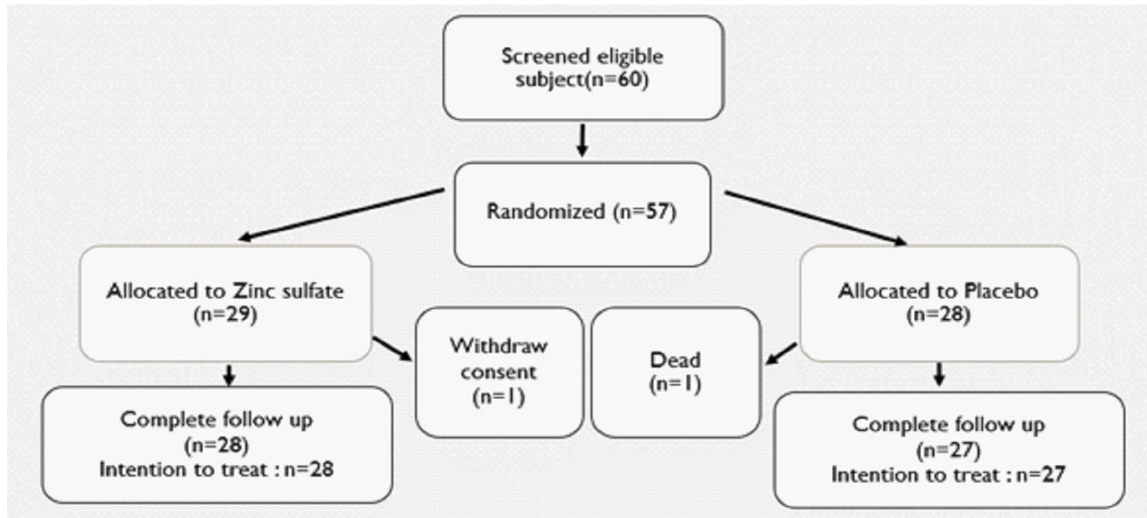
รูปที่ 1 แบบสอบถาม Uremic Pruritus in Dialysis Patients scale (UP-DIAL scale)

ผลการศึกษา

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

จากการคัดกรองผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่มารับการรักษาต่อเนื่องในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ตั้งแต่เดือนมีนาคม ถึง เดือนตุลาคม 2563 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์และไม่มีเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา จำนวนทั้งสิ้น 60 ราย โดย 57 ราย ยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

และให้คำยินยอมอย่างเป็นทางการเป็นลายลักษณ์อักษร ทำการแบ่งกลุ่ม โดยกลุ่มด้วยคอมพิวเตอร์ได้จำนวนผู้ป่วยเข้ากลุ่มศึกษา (Zinc) และกลุ่มควบคุม (Placebo) 29 ราย และ 28 รายตามลำดับ หลังจากเริ่มการศึกษาและติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 16 สัปดาห์ มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครบระยะการศึกษา จำนวน 55 ราย ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 การคัดกรอง การแบ่งกลุ่มโดยสุ่ม และการติดตามผู้ป่วยตลอดระยะเวลาการศึกษา

ลักษณะพื้นฐานของประชากร รูปแบบและรายละเอียดการได้รับการบำบัดทดแทนไต ลักษณะรูปแบบของอาการคัน ยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการคัน และผลการตรวจโลหิตทางห้องปฏิบัติการ แสดงในตารางที่ 1 ถึงตารางที่ 4 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ยอยู่ในช่วงประมาณหกสิบปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยมีความเพียงพอในการฟอกเลือดประเมินจากค่า Kt/V ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมที่ 1.66 และ 1.65 ตามลำดับ

ผู้ป่วยมักมีอาการคันที่บริเวณหลังเป็นหลักและมีอาการคันทั้งในช่วงกลางวันและกลางคืน สำหรับยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการคัน ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีการใช้ยาทาผิวให้ความชุ่มชื้นและยารับประทานกลุ่มยาต้านฮีสตามีน

ในช่วงเริ่มต้นของการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีระดับค่ามาตรวัดความดันด้วยสายตามากกว่ากลุ่มควบคุม (7.00±1.90 และ 5.63±2.09 ตามลำดับ) และมีระดับสังกะสีน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (58.50±9.46 และ 63.00±7.15 มคก./ดล. ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา

| Factors | Placebo (n=27) | Zinc (n=28) |
|--|--------------------|--------------------|
| Age (years), mean \pm SD | 62.63 \pm 9.87 | 61.32 \pm 11.74 |
| Sex, n (%) | | |
| Male | 15 (55.6) | 15 (53.6) |
| Comorbid disease, n (%) | | |
| Diabetes mellitus | 15 (55.6) | 17 (60.7) |
| Hypertension | 24 (88.9) | 26 (92.9) |
| Heart disease | 4 (14.8) | 3 (10.7) |
| Stroke | 5 (18.5) | 3 (10.7) |
| Autoimmune disease | 2 (7.4) | 1 (3.6) |
| Cause of ESRD, n (%) | | |
| Diabetic nephropathy | 1 (3.7) | 2 (7.1) |
| Chronic glomerulonephritis | 2 (7.4) | 2 (7.1) |
| Unknown cause | 23 (85.2) | 22 (78.6) |
| Other | 1 (3.7) | 2 (7.1) |
| Dialysis vintage (month), mean \pm SD | 50.54 \pm 34.98 | 37.93 \pm 41.81 |
| Urine Output, n (%) | | |
| <100 ml/day | 20 (74.1) | 14 (50) |
| >100 ml/day | 7 (25.9) | 14 (50) |
| Kt/V (urea), mean \pm SD | 1.65 \pm 0.28 | 1.66 \pm 0.31 |
| nPCR, mean \pm SD | 1.01 \pm 0.23 | 0.97 \pm 0.28 |
| Mode of RRT, n (%) | | |
| Conventional HD | 25 (92.6) | 24 (85.7) |
| PD | 2 (7.4) | 4 (14.3) |
| Blood Flow Rate (mL/min) (For HD patients), mean \pm SD | 298.15 \pm 96.56 | 92.86 \pm 128.89 |
| Dialysate Flow Rate (mL/min) (For HD patients), mean \pm SD | 474.07 \pm 148.3 | 450 \pm 202.76 |
| Dialyzer flux (For HD patients), n (%) | | |
| High flux dialyzer | 24 (88.9) | 24 (85.7) |
| Low flux dialyzer | 1 (3.7) | 0 (0) |
| Frequency of RRT, n (%) | | |
| HD 2 times/week | 1 (3.7) | 8 (28.6) |
| HD 3 times/week | 24 (88.9) | 16 (57.1) |
| PD | 2 (7.4) | 4 (14.3) |

คำย่อ : ESRD, End stage renal disease; Kt/V, Fractional urea clearance or dialysis adequacy; nPCR, Normalized protein catabolic rate; RRT, Renal replacement therapy; HD, Hemodialysis; ml/min, milliliter per minute, PD, Peritoneal dialysis

ตารางที่ 2 ลักษณะและรูปแบบของอาการคัน เมื่อเริ่มการศึกษา

| Factors | Placebo (n=27) | Zinc (n=28) |
|--|----------------|-------------|
| Affected Part, n (%) | | |
| Head and face | 7 (25.9) | 6 (21.4) |
| Chest | 11 (40.7) | 16 (57.1) |
| Back | 22 (81.5) | 26 (92.9) |
| Arm | 10 (37.0) | 16 (57.1) |
| Abdomen | 8 (29.6) | 9 (32.1) |
| Thigh | 11 (40.7) | 15 (53.6) |
| Leg | 13 (48.1) | 11 (39.3) |
| Hip | 4 (14.8) | 7 (25.0) |
| Number of affected area, n (%) | | |
| 1 | 2 (7.4) | 0 (0.0) |
| 2 | 9 (33.3) | 7 (25.0) |
| 3 | 6 (22.2) | 8 (28.6) |
| 4 | 4 (14.8) | 6 (21.4) |
| 5 | 4 (14.8) | 3 (10.7) |
| 6 | 2 (7.4) | 1 (3.6) |
| 7 | 0 (0.0) | 1 (3.6) |
| 8 | 0 (0.0) | 2 (7.1) |
| Time of the day affected by pruritus, n (%) | | |
| Night | 2 (7.4) | 2 (7.1) |
| Day | 6 (22.2) | 3 (10.7) |
| Both day and night but less than 24 hours | 19 (70.4) | 22 (78.6) |
| 24 hours | 0 (0.0) | 1 (3.6) |
| Most intensified time affected, n (%) | | |
| Night>Day | 7 (25.9) | 7 (25.0) |
| Day>Night | 8 (29.6) | 6 (21.4) |
| Day=Night (24 hours) | 0 (0.0) | 5 (17.9) |
| Cannot tell | 12 (44.4) | 10 (35.7) |
| Precipitating factors, n (%) | | |
| Bathing | 6 (22.2) | 2 (7.1) |
| Dry skin | 6 (22.2) | 4 (14.3) |
| Perspiration | 3 (11.1) | 3 (10.7) |
| Diet | 3 (11.1) | 6 (21.4) |
| Cold weather | 4 (14.8) | 3 (10.7) |
| Hot weather | 4 (14.8) | 2 (7.1) |
| No precipitating factor | 7 (25.9) | 10 (35.7) |

ตารางที่ 2 (ต่อ)

| Factors | Placebo (n=27) | Zinc (n=28) |
|--|----------------|-------------|
| Duration/episode, n (%) | | |
| <5 minutes | 9 (33.3) | 5 (17.9) |
| 5-15 minutes | 8 (29.6) | 8 (28.6) |
| 16-30 minutes | 5 (18.5) | 5 (17.9) |
| 31-60 minutes | 1 (3.7) | 2 (7.1) |
| >60 minutes | 0 (0.0) | 1 (3.6) |
| Visual analog scale at baseline (VAS0), mean ± SD | 5.63±2.09 | 7.00±1.90 |

ตารางที่ 3 ยาบรรเทาอาการคันที่ผู้ป่วยใช้ก่อนเริ่มการรักษา

| Current pruritus treatment, n (%) | Placebo (n=27) | Zinc (n=28) |
|-----------------------------------|----------------|-------------|
| Antihistamine | 6 (22.2) | 11 (39.3) |
| Mast cell stabilizer | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Emollient | 12 (44.4) | 17 (60.7) |
| Topical Steroid | 2 (7.4) | 2 (7.1) |
| Gabapentin and Pregabalin | 2 (7.4) | 2 (7.1) |
| Antidepressant | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Anxiolytic | 2 (7.4) | 3 (10.7) |

ตารางที่ 4 ผลการตรวจโลหิตทางห้องปฏิบัติการ เมื่อเริ่มการศึกษา

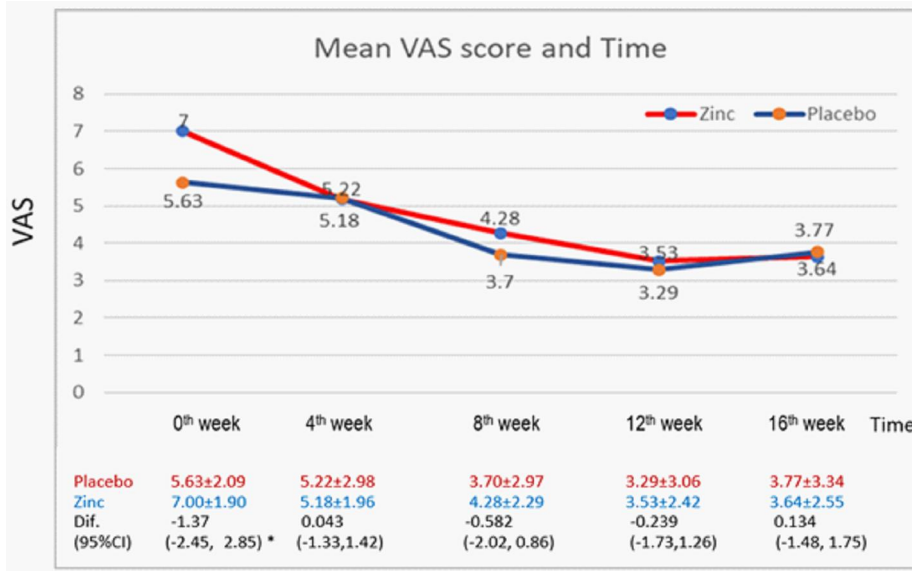
| Laboratory, mean + SD | Placebo (n=27) | Zinc (n=28) |
|--------------------------|----------------|--------------|
| Zinc level (mcg/dL) | 64±7.14 | 59.11±9.45 |
| Hemoglobin (g/dL) | 9.8±1.67 | 9.7±1.25 |
| Total WBC count (mcg/dL) | 6440±1963.64 | 6310±4153.64 |
| Eosinophil (%) | 4±5.56 | 5±3.94 |
| Calcium (mg/dL) | 8.92±1.19 | 9.01±1.29 |
| Phosphorus (mg/dL) | 5.2±1.84 | 5±2.22 |
| Albumin (g/dL) | 3.8±0.37 | 3.8±0.39 |
| Vitamin D level (ng/dL) | 29.2±15.11 | 25.4±14.48 |
| PTH (pg/dL) | 432±357.16 | 265±300.82 |
| Ferritin (ng/mL) | 310±494.99 | 402±587.95 |

ผลการรักษาทางคลินิก

ประสิทธิผลของสังกะสีในการบรรเทาอาการคัน

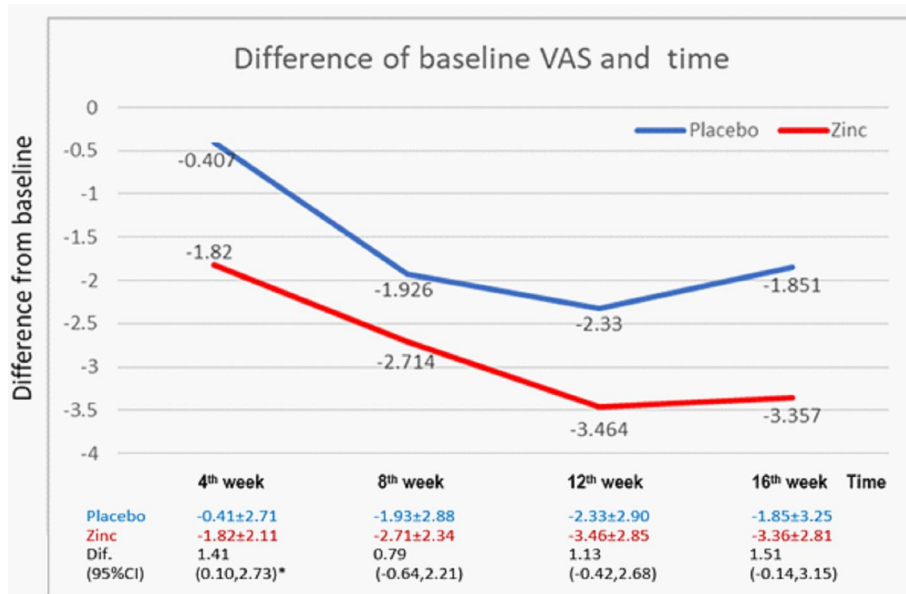
พบว่าระดับค่ามาตรฐานวัดความคันด้วยสายตามีแนวโน้มลดลงทั้งในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ดังแสดงในรูปที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบระดับค่ามาตรฐานวัดความคันด้วยสายตากับระยะเริ่มต้น พบว่ากลุ่มศึกษามีความแตกต่างในผลต่างค่าเฉลี่ยของระดับค่ามาตรฐานวัดความคันด้วยสายตาเทียบกับ

ระดับเริ่มต้นที่ 4 สัปดาห์มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.410; 95 %CI, 0.095-2.732; p=0.036) แต่เมื่อติดตามการรักษาจนครบ 12 สัปดาห์และ 16 สัปดาห์พบว่าการให้สังกะสีไม่ได้มีความแตกต่างในการลดระดับค่ามาตรฐานวัดความคันด้วยสายตาเทียบกับระดับเริ่มต้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (1.131; 95 %CI, -0.423-2.684; p=0.150 และ 1.505; 95 %CI, -0.142-3.152; p=0.072 ตามลำดับ) ดังแสดงในรูปที่ 2



VAS, Visual analog scale; Dif., Difference; CI, Confidence interval; * Statistically significant (p<0.05)

รูปที่ 1 แสดงระดับค่ามาตรฐานวัดความคันด้วยสายตาที่ช่วงเวลาต่าง ๆ



VAS, Visual analog scale; Dif., Difference; CI, Confidence interval; * Statistically significant (p<0.05)

รูปที่ 2 แสดงผลต่างค่าเฉลี่ยของระดับค่ามาตรฐานวัดความคันด้วยสายตาเทียบกับระดับเริ่มต้นที่เวลาต่าง ๆ

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีการลดลงของค่ามาตรฐานวัดความดันด้วยสายตาตั้งแต่ 3 เป็นต้นไป ซึ่งจะถือว่าผู้ป่วยมีการลดลงของอาการคันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมในทุกช่วงเวลาติดตามการศึกษาซึ่งแสดงค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Risk ratio) ในตารางที่ 5

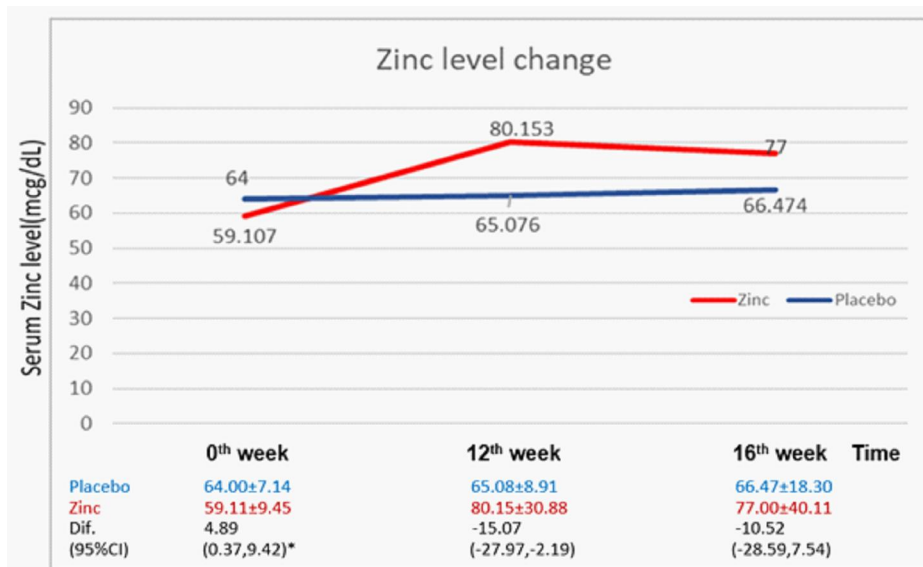
ตารางที่ 5 แสดงจำนวนและค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของจำนวนผู้ป่วยที่มีการลดลงของค่ามาตรฐานวัดความดันด้วยสายตาตั้งแต่ 3 เป็นต้นไป

| | Placebo n=27 n (%) | Zinc n=28 n (%) | Zinc/Placebo Risk Ratio (95 %CI) |
|-----------------------|-----------------------|--------------------|-------------------------------------|
| 4 th week | 5 (18.5) | 8 (28.6) | 1.54 (0.58 - 4.13) |
| 8 th week | 9 (33.3) | 16 (57.1) | 1.71 (0.92 - 3.19) |
| 12 th week | 12 (44.4) | 17 (60.7) | 1.37 (0.82 - 2.29) |
| 16 th week | 11 (40.7) | 16 (57.1) | 1.40 (0.80 - 2.45) |

ความสัมพันธ์ระหว่างสังกะสีและอาการคันที่เกิดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

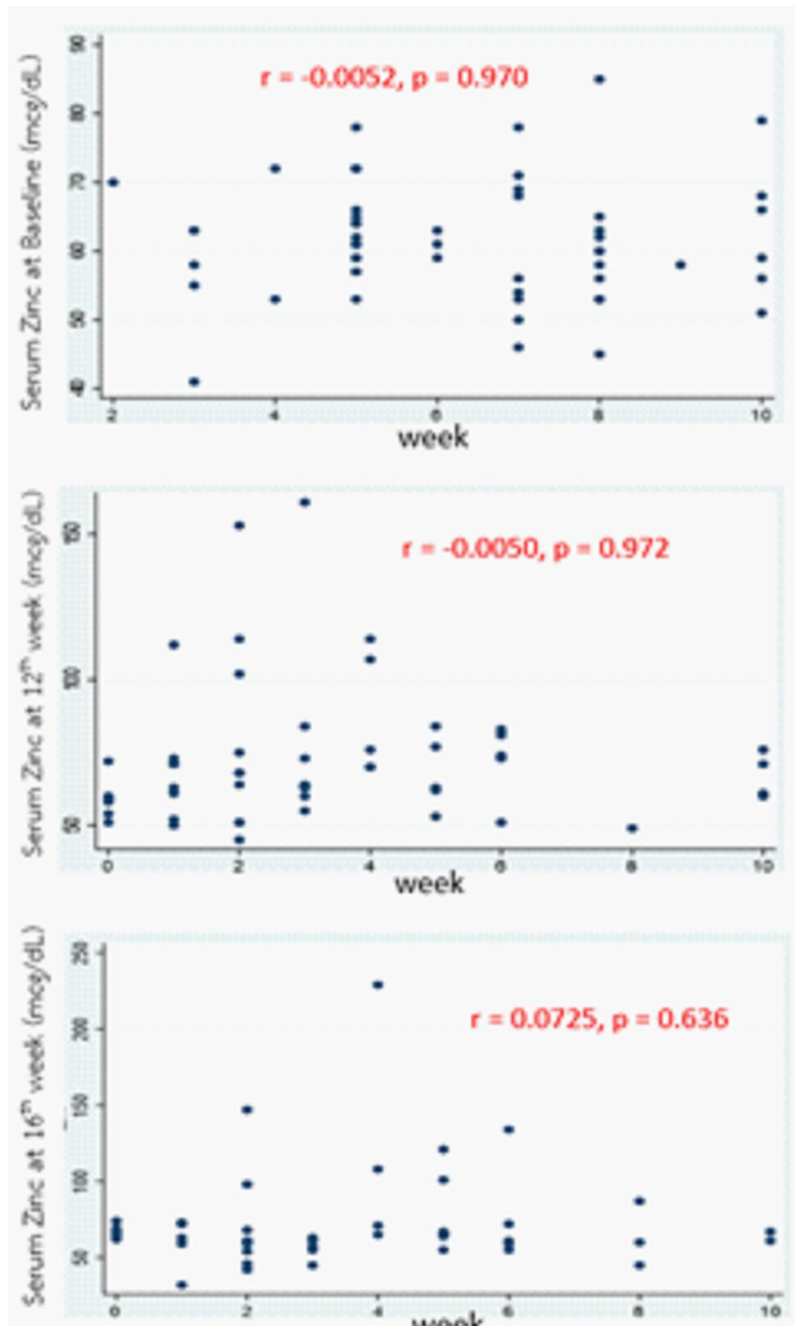
เมื่อให้ซิงค์ซัลเฟตขนาด 440 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีการเพิ่มขึ้นของระดับสังกะสีในเลือดจากระดับเริ่มต้น (จาก 59.11±9.45 เป็น 80.15±30.88) และมีระดับสังกะสีในเลือดมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 12 ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3 ใดๆ

ก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับค่ามาตรฐานวัดความดันด้วยสายตาและระดับสังกะสีในเลือดดังแสดงในแผนภูมิที่ 4 และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงระดับมาตรฐานวัดความดันด้วยสายตาเทียบกับระยะเริ่มต้น และระดับการเปลี่ยนแปลงของสังกะสีเทียบกับระยะเริ่มต้นที่ สัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 16



คำย่อ: VAS, Visual analog scale; Dif., Difference; CI, Confidence interval; * Statistically significant (p<0.05)

รูปที่ 3 แสดงระดับสังกะสีในเลือดที่เวลาต่าง ๆ



รูปที่ 4 แสดงการกระจาย ระหว่างระดับมาตรฐานวัดความดัน ด้วยสายตาและระดับสังกะสี ที่ระยะเริ่มต้น สัปดาห์ที่ 12 และ สัปดาห์ที่ 16

ประสิทธิผลของสังกะสีในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

จากการประเมินอาการคันด้วย UP-Dial scale พบว่าการให้ซิงค์ซัลเฟตไม่สามารถลดระดับคะแนนโดยรวมของ UP-Dial scale จากระยะเริ่มต้น ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการให้ยาหลอกที่ สัปดาห์ที่ 12 และ สัปดาห์ที่ 16 (8.42, 5.08, $p=0.071$ และ 8.14, 5.04, $p=0.071$ ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะส่วนที่ประเมินคุณภาพชีวิตโดยรวมใน UP-Dial scale ไม่พบความแตกต่างในการ

ลดระดับคะแนนระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 12 และ 16 (6.11, 4.00, $p=0.149$ และ 6.07, 4.15, $p=0.203$ ตามลำดับ) และเมื่อเปรียบเทียบเฉพาะผลของการคันต่อการนอนหลับ หรือการรบกวนอารมณ์ต่างได้ผลไปในทิศทางเดียวกันดังแสดงในตารางที่ 6

นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับคะแนน UP-DIAL scale คะแนนส่วนคุณภาพชีวิต ผลของการคันต่อการนอนหลับ หรือการรบกวนอารมณ์และระดับสังกะสีในเลือดได้ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 6 แสดงคะแนน UP-DIAL scale รวมและในส่วนต่าง ๆ ที่เวลาต่าง ๆ และระดับการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับระยะเริ่มต้น

| | Placebo | Zinc | P-value |
|--|--------------|--------------|---------|
| Total UP-DIAL scale score and mean change from baseline | | | |
| Baseline | 13.67 (7.72) | 17.18 (7.49) | 0.093 |
| 12 th week | 8.77 (7.55) | 8.75 (7.69) | 0.993 |
| 16 th week | 8.81 (8.17) | 9.04 (7.64) | 0.916 |
| Mean change from baseline at 12 th week | 5.08 (5.22) | 8.42 (7.90) | 0.071 |
| Mean change from baseline at 16 th week | 5.04 (5.94) | 8.14 (7.60) | 0.099 |
| UP-DIAL scale score, QOL part | | | |
| Baseline | 9.67 (6.73) | 11.79 (6.06) | 0.226 |
| 12 th week | 5.81 (6.24) | 5.68 (6.15) | 0.939 |
| 16 th week | 5.65 (6.27) | 5.71 (6.18) | 0.972 |
| Mean change from baseline at 12 th week | 4.00 (4.40) | 6.11 (6.08) | 0.149 |
| Mean change from baseline at 16 th week | 4.15 (4.76) | 6.07 (6.11) | 0.203 |
| UP-DIAL scale score, sleep disturbance part | | | |
| Baseline | 3.92 (4.29) | 4.75 (3.89) | 0.463 |
| 12 th week | 2.64 (0.74) | 1.96 (0.59) | 0.478 |
| 16 th week | 2.48 (3.77) | 2.00 (3.13) | 0.618 |
| Mean change from baseline at 12 th week | 1.40 (0.51) | 2.79 (0.64) | 0.098 |
| Mean change from baseline at 16 th week | 1.56 (2.99) | 2.75 (3.33) | 0.176 |
| UP-DIAL scale score, mood disturbance part | | | |
| Baseline | 1.35 (1.20) | 1.82 (1.19) | 0.150 |
| 12 th week | 0.68 (0.85) | 0.86 (1.27) | 0.550 |
| 16 th week | 0.68 (0.85) | 0.86 (1.27) | 0.550 |
| Mean change from baseline at 12 th week | 0.68 (1.41) | 0.96 (1.35) | 0.456 |
| Mean change from baseline at 16 th week | 0.68 (1.41) | 0.96 (1.35) | 0.456 |

ตารางที่ 7 แสดงสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation Coefficient, r) ระหว่างระดับคะแนน UP-DIAL scale และคะแนนส่วนคุณภาพชีวิต ผลของการคัดกรองการนอนหลับหรือการรบกวนอารมณ์ และระดับสังกะสีในเลือด

| | Correlation Coefficient (r) | P-value |
|--|-----------------------------|---------|
| Total UP-DIAL SCORE at baseline | 0.1669 | 0.223 |
| Total UP-DIAL SCORE at 12 th week | 0.1060 | 0.459 |
| Total UP-DIAL SCORE at 16 th week | 0.1587 | 0.298 |
| UP-DIAL SCORE, QOL part at baseline | 0.1560 | 0.255 |
| UP-DIAL SCORE, QOL part at 12 th week | 0.1054 | 0.462 |
| UP-DIAL SCORE, QOL part at 16 th week | 0.1136 | 0.457 |
| UP-DIAL SCORE, Sleep disturbance part at baseline | 0.1161 | 0.403 |
| UP-DIAL SCORE, Sleep disturbance part at 12 th week | 0.0152 | 0.917 |
| UP-DIAL SCORE, Sleep disturbance part at 16 th week | -0.0857 | 0.580 |
| UP-DIAL SCORE, Mood disturbance part at baseline | -0.0036 | 0.980 |
| UP-DIAL SCORE, Mood disturbance part at 12 th week | -0.0400 | 0.783 |
| UP-DIAL SCORE, Mood disturbance part at 16 th week | 0.2640 | 0.084 |

อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse effect)

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียนศีรษะ ปวดท้อง และแน่นหน้าอก ซึ่งไม่มีความ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับทั้ง 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 8 โดยระหว่างการติดตาม มีผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 1 ราย เสียชีวิตจากภาวะน้ำท่วมปอด

ตารางที่ 8 แสดงอาการไม่พึงประสงค์

| | Placebo (n=27) | Zinc (n=28) | P value |
|------------------------------|----------------|-------------|---------|
| Adverse effect, n (%) | 5 (18.52) | 8 (28.58) | 0.380 |
| Nausea | 1 (3.71) | 5 (17.86) | 0.193 |
| Vomiting | 0 (0.0) | 1 (3.58) | 1.000 |
| Dizziness | 0 (0.0) | 2 (7.15) | 0.491 |
| Abdominal pain | 0 (0.0) | 1 (3.58) | 1.000 |
| Pruritus | 3 (11.12) | 1 (3.58) | 0.352 |
| Somnolence | 1 (3.71) | 0 (0.0) | 0.491 |
| Chest tightness | 0 (0.0) | 2 (7.15) | 1.000 |

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเปลี่ยนแปลงระดับค่ามาตรฐานความดันด้วยสายตาเมื่อเปรียบเทียบกับระยะเริ่มต้นที่ 12 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิงค์ซัลเฟตและยาหลอกซึ่งขัดแย้งกับผลจากการศึกษาที่ผ่านมา ในการศึกษาโดย Najafabadi และคณะ พบว่าการให้ซิงค์ซัลเฟต 440 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์

สามารถลดค่ามาตรฐานความดันได้อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้คาดว่าอาจเป็นผลจากการมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ในการศึกษานี้ไม่ได้จำกัดระดับฮอริโมนพาราไธรอยด์ ระดับฟอสฟอรัสในเลือด ไม่ได้คัดผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางออก และได้ทำการรวมผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางหน้าท้องด้วย ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาเดิมที่มีการจำกัดระดับฮอริโมนพาราไธรอยด์ไม่ให้เกิน 300

พิโคกรัม/มิลลิลิตร ระดับฟอสฟอรัสไม่ต่ำกว่า 7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะโลหิตจาง บ้างยต่าง ๆ เหล่านี้ คาดว่าอาจส่งผลต่ออาการคันได้ถึงแม้จะยังไม่สามารถอธิบายกลไกได้อย่างชัดเจน^(11,12)

พบข้อสังเกตในการศึกษาที่ระยะ 4 สัปดาห์แรก การให้ซิงค์ซัลเฟตมีแนวโน้มลดระดับค่ามาตรฐานความดันด้วยสายตาเทียบจากระยะเริ่มต้นได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้ว่าค่ามาตรฐานความดันในระยะตั้งต้นจะมากกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญอยู่ด้วย สันนิษฐานว่าผลของสังกะสีอาจเห็นได้ชัดเจนที่สุดที่ 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยอาจไม่ได้รู้สึกถึงความแตกต่างจากเดิม แต่การศึกษาไม่ได้วัดปริมาณสังกะสีที่สัปดาห์ที่ 4 เพื่อทำการหาความสัมพันธ์ของการลดค่ามาตรฐานความดันกับการให้สังกะสี

ผลของการศึกษานี้อาจได้รับการรบกวนจากภาวะผิวแห้ง⁽¹³⁾ ซึ่งผู้ป่วยไม่ได้ประเมินออกมาอย่างเป็นรูปธรรม ในภาวะผิวแห้งระบบประสาทจะไวขึ้นต่อการถูกกระตุ้นจากสิ่งเร้าซึ่งปกติไม่ก่อให้เกิดอาการคันได้ ภาวะผิวแห้งอาจแตกต่างออกไปในผู้ป่วยแต่ละรายด้วยธรรมชาติของการมีโรคไตเรื้อรัง⁽¹⁴⁾ หรือเป็นผลมาจากปัจจัยอื่น ๆ ที่กำหนดไม่ได้แก่ การใช้ยาทาผิวแห้งเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นที่อาจมีวิธีการที่ไม่เหมือนกันในผู้ป่วยแต่ละราย และฤดูกาล เนื่องจากการวิจัยเริ่มทำในช่วงฤดูหนาวและสิ้นสุดในช่วงฤดูร้อน ทั้งนี้ในการศึกษานี้ให้ยาซิงค์ซัลเฟตเป็นการรักษาเพิ่มเติมจากการรักษาอาการคันเดิมของผู้ป่วยทั้งนี้เพื่อให้เข้ากับสภาพความเป็นจริงที่ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ยอมยกเลิกการรักษาเดิมออกทั้งหมด

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างระดับสังกะสีในเลือดและค่ามาตรฐานความดันด้วยสายตาซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกับการศึกษาแบบตัดขวางของ Dashti-Khavidaki และคณะ⁽¹⁵⁾ ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่ามาตรฐานความดันด้วยสายตาและระดับสังกะสี ที่มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ 0.21 (p=0.86) เช่นกัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบลุ่มและมีกลุ่มควบคุมการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับสังกะสีและค่ามาตรฐานความดันด้วยสายตา

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยระดับสังกะสีในเลือดเมื่อเริ่มต้นการศึกษาต่ำกว่าเกณฑ์ปกติที่ 70 ไมโครกรัม/เดซิลิตร⁽¹⁶⁾ ทำให้คาดว่า การให้สังกะสีเป็นสิ่งที่ยังสามารถทำได้

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ถึงแม้การให้สังกะสีในการศึกษานี้จะไม่ทำให้เกิดความแตกต่างในการลดมาตรฐานความดันด้วยสายตาที่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังมีแนวโน้มที่เกิดความแตกต่างที่สัปดาห์ที่ 4 ดังกล่าวแล้วข้างต้น และระดับสังกะสีที่ระยะเริ่มต้นของกลุ่มศึกษาน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ หากเป็นไปได้ควรเพิ่มจำนวนประชากรที่ศึกษาให้มากขึ้นเพื่อที่จะสามารถทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็นชั้นภูมิตามระดับมาตรฐานความดันและระดับสังกะสีในเลือด การให้สังกะสีอาจเห็นประโยชน์ชัดเจนขึ้นหากทำการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีระดับค่ามาตรฐานความดันและระดับสังกะสีในเลือดที่ใกล้เคียงกัน หรืออาจเพิ่มขนาดของสังกะสีที่ใช้ในการศึกษาและ/หรือระยะเวลาในการได้รับสังกะสีในการศึกษาให้มากขึ้น อาจมีผลต่อระดับสังกะสีและผลลัพธ์ของการศึกษา นอกจากนี้ระดับสังกะสีในเลือดอาจได้รับผลกระทบจากชนิดของการบำบัดทดแทนไต (dialysis modality) และส่งผลกระทบต่อระดับที่มีผลต่ออาการคัน ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้ประเมินในส่วนนี้

สำหรับประสิทธิผลในการลดอาการคันเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายนั้น จากการศึกษานี้ยังไม่พบว่าการให้ซิงค์ซัลเฟตจะสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับอาการคันได้ โดยการศึกษาเป็นการศึกษาแรกที่นำ UP-DIAL scale ที่ได้รับการยืนยันคุณสมบัติในการใช้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เป็นคนไทยที่มีอาการคันมาใช้ ทำให้ยังไม่มีการศึกษาอื่น ๆ มาเปรียบเทียบข้อมูล

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับสังกะสีรับประทานในผู้ป่วยที่พบมากกว่า 1 ราย คือคลื่นไส้ เวียนศีรษะ และแสบหน้าอก แต่ไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป

การให้สังกะสีในรูปแบบซิงค์ซัลเฟตรับประทานขนาด 440 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ไม่พบว่ามีประสิทธิผลในการลดระดับความดันโดยประเมินจากระดับค่ามาตรฐานความดันด้วยสายตาเทียบกับระยะเริ่มต้น และไม่พบว่ามีประสิทธิผลในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบจากอาการคัน และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง จากการศึกษานี้ไม่สามารถระบุความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสังกะสีในเลือดกับอาการคันได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณอาจารย์แพทย์ พยาบาลและเจ้าหน้าที่ศูนย์ไตเทียมต่าง ๆ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเข้าถึงภาชนะและเก็บข้อมูล ตลอดจนเจ้าหน้าที่หน่วยทะเบียนห้องปฏิบัติการเคมีคลินิกและห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยา ของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

- Combs SA, Teixeira JP, Germain MJ. Pruritus in kidney disease. *Semin Nephrol.* 2015;35(4):383-91.
- Verduzco HA, Shirazian S. CKD-associated pruritus: New insights into diagnosis, pathogenesis, and management. *Kidney Int Rep.* 2020;5(9):1387-402.
- Momose A, Yabe M, Chiba S, Kumakawa K, Shiraiwa Y, Mizukami H. Role of Dysregulated Ion Channels in Sensory Neurons in Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus. *Medicines (Basel).* 2019;6(4):110.
- Matsumoto M. Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clinical Nephrology.* 1985;23(6):285-8.
- Sanada S. Beneficial effect of zinc supplementation on pruritus in hemodialysis patients with special reference to change in serum histamine levels. *Hinyokika kiyo.* 1987;33(12):1955-60.
- Najafabadi MM. Zinc Sulfate for Relief of Pruritus in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2012;16(2):142-5.
- Yeam CT, Yo TE, Tan YLC, Liew A, Seng JJB. Complementary and alternative medicine therapies for uremic pruritus - A systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2021;56:102609.
- Nochaiwong S. Clinical interpretation of the Uremic Pruritus in Dialysis Patients (UP-Dial) scale: a novel instrument for the assessment of uremic pruritus. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018;32(7):1188-94.
- Bernard, R. (2000). *Fundamentals of biostatistics* (5th ed.). Duxbury: Thomson learning, 308.
- Ngamjarus C., Chongsuvivatwong V. (2014). *n4Studies: Sample size and power calculations for android.* The Royal Golden Jubilee Ph.D. Program - The Thailand Research Fund & Prince of Songkhla University.
- Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med.* 1968;279(13):697-700.
- Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2008;21(2):161-5.
- Moniaga CS, Tominaga M, Takamori K. Mechanisms and management of itch in dry skin. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(2).
- Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(10):2031-26.
- Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Vahedi SM, Lessan-Pezeshki M. Serum zinc concentrations in patients on maintenance hemodialysis and its relationship with anemia, parathyroid hormone concentrations and pruritus severity. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(4):641-5.
- Unhapipatpong C. Alcoholic cirrhosis with Zinc and Copper co-deficiency. *Case reports in Clinical Nutrition.* 2019;2:8-15.