

Ferric Carboxymaltose: ยารักษาภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

กรรรัตน์ พิมพ์เอี่ยม, กันต์กนก ชัยผดุง

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยา ferric carboxymaltose เป็นยาธาตุเหล็กชนิดแบบใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2563 มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะขาดธาตุเหล็ก ขนาดยาที่แนะนำคือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม บริหารยาสูงสุดครั้งละไม่เกิน 1000 มิลลิกรัม ภายใน 15-30 นาที จากการศึกษาด้านประสิทธิภาพของยา ferric carboxymaltose เพื่อรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก (ใช้เกณฑ์ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หรือระดับ ferritin อยู่ระหว่าง 100-299 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับ TSAT หรือ transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 20) พบว่าสามารถลดระดับความรุนแรงโรคหัวใจล้มเหลวจากการประเมิน NYHA (New York Heart Association) functional class เพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล และเพิ่มคุณภาพชีวิต แนวทางการรักษา European Society of Cardiology (ESC) ปี พ.ศ. 2559 จึงได้มีการแนะนำให้ใช้ ferric carboxymaltose (class of recommendation IIa, level of evidence A) สำหรับผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ในด้านความปลอดภัยพบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง คือ ปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลัน (anaphylactoid/ anaphylactic reactions) พบได้ร้อยละ 0.3-0.8 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ ความดันโลหิตสูง และฟอสเฟตในเลือดต่ำได้ บทความนี้แสดงข้อมูลยา ferric carboxymaltose ทั้งในด้านข้อมูลทั่วไป ขนาดยา วิธีการบริหารยา ประสิทธิภาพ และอาการไม่พึงประสงค์ของยา เพื่อเป็นแนวทางในการประยุกต์ใช้ยาต่อไป

คำสำคัญ: เฟอร์ริก คาร์บอกซีมอลโทส ภาวะขาดธาตุเหล็ก หัวใจล้มเหลว

รับต้นฉบับ: 4 มิ.ย. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 27 ก.ค. 2564, รับลงตีพิมพ์: 2 ส.ค. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: กรรรัตน์ พิมพ์เอี่ยม ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพฯ 10700

E-mail: Dkornrat@gmail.com

Ferric Carboxymaltose: Drug for Iron Deficiency in Patients with Heart Failure

Komrat Pimeiam, Kankanok Chaipadung

Pharmacy Department, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Ferric carboxymaltose is a new injectable iron registered in Thailand since 2020. It is indicated for the treatment of iron deficiency anemia. The recommended dose is 15 mg/kg with maximum dose not exceeding to 1000 mg within 15-30 minutes. Based on efficacy studies of ferric carboxymaltose in HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) patients with iron deficiency (a ferritin level of less than 100 ng/mL or a ferritin level of 100-299 ng/mL with a TSAT or transferrin saturation of less than 20%), the drug was found to reduce the severity of heart failure as assessed from NYHA (New York Heart Association) functional class, increases exercise capacity, reduce the rate of hospitalization and increase quality of life. The 2016 European Society of Cardiology (ESC) guidelines recommend the use of ferric carboxymaltose (class of recommendation IIa, level of evidence A) for this group of patients. In terms of safety, severe adverse reactions were acute allergic reactions (anaphylactoid/anaphylactic reactions) in 0.3-0.8% of patients. The most common adverse reactions were nausea, high blood pressure and low blood phosphate. This article provides information on ferric carboxymaltose in terms of general information, dosage, administration, efficacy and adverse drug reactions, to guide the use this drug.

Keywords: ferric carboxymaltose, iron deficiency, heart failure

บทนำ

ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นปัญหาที่พบบ่อย โดยพบในประมาณ 1 ใน 3 ของประชากรทั่วโลก ภาวะนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ความชุกของภาวะขาดธาตุเหล็กพบได้ร้อยละ 30-50 ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีอาการคงที่ (1, 2) ภาวะขาดธาตุเหล็กในระยะแรกมักไม่แสดงอาการและไม่ได้ทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง เนื่องจากมีการสะสมธาตุเหล็กสำรองไว้และถูกนำมาใช้เมื่อร่างกายขาดธาตุเหล็ก แต่ถ้าวผู้ป่วยไม่ได้รับประทานธาตุเหล็กทดแทนก็จะเริ่มมีอาการแสดง ส่วนใหญ่มีอาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่ายเวลาออกกำลังกายสั้น แต่ถ้าไม่รักษาจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวทั้งในแง่เพิ่มระดับความรุนแรงของโรคหัวใจล้มเหลว ความทนต่อการออกกำลังกายลดลง คุณภาพชีวิตลดลง อัตราการเข้านอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น (3)

ภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

ธาตุเหล็กเป็นแร่ธาตุที่พบน้อยแต่จำเป็นสำหรับมนุษย์ นอกจากจะมีบทบาทสำคัญในการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) แล้ว ธาตุเหล็กยังมีความสำคัญในการควบคุมรักษาพลังงานในระดับเซลล์และกระบวนการเมตาบอลิซึมของโปรตีนและไขมันในร่างกาย เป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ชนิดต่าง ๆ นอกจากหน้าที่หลักในการควบคุมสมดุลระดับออกซิเจนเพื่อนำส่งออกซิเจนให้ให้แก่กล้ามเนื้อลาย กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์ไมโทคอนเดรีย (1) ซึ่งถ้าขาดธาตุเหล็กจะทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง และยังมีผลกระทบต่อเนื้อเยื่ออื่น ๆ ทั่วร่างกาย

ภาวะขาดธาตุเหล็ก คือ ภาวะที่ปริมาณของธาตุเหล็กในร่างกายมีน้อยกว่าที่ควรจะมีในคนปกติ โดยแบ่ง

ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็น 2 ประเภท คือ 1) ภาวะขาดธาตุเหล็กอย่างสิ้นเชิง (absolute iron deficiency) หรือเป็นภาวะที่มีธาตุเหล็กสะสมในร่างกายต่ำหรือไม่เพียงพอต่อการสร้างฮีโมโกลบิน และ 2) functional iron deficiency ซึ่งเป็นภาวะที่มีปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกายเพียงพอ แต่ไม่สามารถปลดปล่อยธาตุเหล็กที่สะสมออกมาใช้ให้ทันกับความต้องการของไขกระดูกในการสร้างเม็ดเลือดได้

กลไกการเกิดภาวะขาดธาตุเหล็ก

โดยปกติในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวจะมีการอักเสบเรื้อรังในร่างกาย ทำให้กระตุ้นการหลั่งสารสื่ออักเสบ (cytokines) ต่าง ๆ เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) และ interleukin-6 ซึ่งมีผลกระตุ้นฮอร์โมน hepcidin ที่สร้างจากเซลล์ตับให้เพิ่มมากขึ้น (4) โดยฮอร์โมน hepcidin มีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลระดับธาตุเหล็กในเลือดและปริมาณธาตุเหล็กสะสม และทำงานร่วมกับ ferroportin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่นำเอาธาตุเหล็กที่สะสมไว้ภายในเซลล์ออกสู่เลือด เมื่อฮอร์โมน hepcidin จับกับ ferroportin จะยับยั้งการปลดปล่อยธาตุเหล็กที่สะสมในเซลล์ต่าง ๆ ออกมาสู่เลือดได้แก่ บริเวณเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ส่วน duodenum ซึ่งทำหน้าที่ดูดซึมธาตุเหล็กจะดูดซึมธาตุเหล็กได้ลดลง และเซลล์ macrophage ที่เก็บธาตุเหล็กสะสมเข้าเซลล์จากการทำลายเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุแล้วเกิดการปลดปล่อยธาตุเหล็กสะสมออกสู่เลือดลดลง

การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

การวินิจฉัยและการติดตามผลการรักษาภาวะขาดธาตุเหล็ก อาศัยการตรวจติดตามและประเมินค่าทางชีวเคมีในเลือด ได้แก่ระดับ ferritin และ ระดับ transferrin saturation (TSAT) โดยมีเกณฑ์กำหนด คือ มีระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หรือ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20 แต่ถ้ามีระดับ ferritin 100-299 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จะต้องมีการยืนยันด้วยระดับ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20 ร่วมด้วย (3)

แนวทางการรักษาภาวะขาดธาตุเหล็ก

การรักษาภาวะขาดธาตุเหล็ก คือ การให้ธาตุเหล็ก ซึ่งมี 2 รูปแบบคือ ธาตุเหล็กชนิดรับประทานและธาตุเหล็ก

ชนิด ธาตุเหล็กชนิดรับประทาน (oral iron therapy) โดยส่วนใหญ่อยู่ในรูปเกลือของ ferrous (Fe^{2+}) ซึ่งรูปเกลือแต่ละชนิดมักไม่แตกต่างกันในเรื่องประสิทธิภาพ แต่จะแตกต่างกันในเรื่องปริมาณธาตุเหล็กที่ดูดซึมได้ (elemental iron) (5) รูปเกลือที่มีใช้ในปัจจุบัน คือ ferrous sulfate และ ferrous fumarate ซึ่งมี elemental iron ร้อยละ 20 และร้อยละ 33 ตามลำดับ (6) โดยปกติการรับประทานธาตุเหล็กต้องใช้กรดช่วยในการดูดซึม จึงแนะนำให้ทานขณะท้องว่างหรือก่อนอาหารอย่างน้อย 30 นาทีเพื่อเพิ่มการดูดซึมผลข้างเคียงจากการใช้ยาพบได้มากกว่าร้อยละ 40 ของผู้ใช้ยา (2) โดยเฉพาะผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง จุกแน่นหน้าอก มีลมในกระเพาะ และอาจพบอาการท้องเสียหรือท้องผูก อาการเหล่านี้เกิดจากธาตุเหล็กที่ทำให้เกิดการอักเสบของกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงนี้ได้และส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการรับประทานยา ข้อดีของยากลุ่มนี้คือ สามารถบริหารยาได้ง่าย สะดวก และมีราคาถูก จึงนิยมนำมาใช้รักษาภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นอันดับแรก แต่จากการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพของการใช้ยาธาตุเหล็กชนิดรับประทาน พบว่ายังขาดข้อมูลเชิงคลินิกที่สนับสนุนเรื่องประสิทธิภาพของการใช้ยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีอาการแสดงด้วยค่าการบีบตัวหัวใจห้องล่างซ้ายต่ำ (7, 8) อีกทั้งยังอาจเป็นการใช้ยาที่เกินจำเป็นและอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ (1)

หลังจากพบว่ายาธาตุเหล็กชนิดรับประทานไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว ได้มีการศึกษาการใช้ธาตุเหล็กชนิดฉีดเพิ่มมากขึ้น ธาตุเหล็กชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (parenteral iron therapy) อยู่ในรูปของสารประกอบคอลลอยด์ ferric hydroxide เป็นแกนกลางและหุ้มด้วยคาร์โบไฮเดรต เพื่อไม่ให้ธาตุเหล็กถูกปลดปล่อยเร็วเกินไป ความแตกต่างของยาฉีดแต่ละตัวขึ้นอยู่กับชนิดเปลือกหุ้มคาร์โบไฮเดรต (5) ธาตุเหล็กชนิดฉีดรุ่นแรกคือ iron dextran มีเปลือกหุ้มคาร์โบไฮเดรตเป็น dextran แต่หลังฉีดพบอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงบ่อยและรุนแรง ได้แก่ anaphylactoid reaction และ anaphylaxis ซึ่งมีอันตรายถึงแก่ชีวิต ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ iron dextran ต่อมาธาตุเหล็กชนิดฉีดรุ่นที่ 2 ได้แก่ ferric gluconate และ iron sucrose ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิด

ผลข้างเคียง anaphylactic reaction จากส่วนประกอบ dextran แต่ยังมีปัญหาเรื่องการปลดปล่อยธาตุเหล็ก และยังมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องได้รับยาฉีดขึ้น ต่อมามีการพัฒนาโครงสร้างโมเลกุลให้ควบคุมการปลดปล่อยธาตุเหล็กได้ดีขึ้น เพื่อให้ออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและยาวนานมากขึ้น จึงได้เป็นยาฉีดธาตุเหล็กรุ่นที่ 3 คือ ferric carboxymaltose, iron isomaltoside และ ferumoxytol

ยาธาตุเหล็กชนิดฉีดที่มีใช้ในประเทศไทยปัจจุบัน ได้แก่ ยา iron sucrose และ ยา ferric carboxymaltose แต่ยา iron sucrose มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพไม่มากนัก การศึกษาผลของ iron sucrose ต่อความสามารถในการออกกำลังภายในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ประเมินจากความสามารถในการนำออกซิเจนมาใช้ได้สูงสุด (peak oxygen consumption) พบว่า ประสิทธิภาพของยาไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก (P=0.08) (9) ประกอบกับยา iron sucrose มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ดังนั้นการรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวจึงไม่นิยมใช้ยา iron sucrose แนวทางการรักษาของ European Society of Cardiology Heart Failure ปี 2016 (3) แนะนำให้ใช้ยา ferric carboxymaltose รักษาภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ดังจะกล่าวข้อมูลยานี้ในรายละเอียดต่อไป

ยา ferric carboxymaltose

ข้อมูลทั่วไป: ยา ferric carboxymaltose ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในปี พ.ศ.2563 โดยจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า Ferinject® มีสูตรโครงสร้าง $C_{24}H_{44}FeO_{25}$ เป็นสารละลายเหลวที่บ่งแสงสีน้ำตาลเข้ม ในแต่ละไวแอล (vial) บรรจุปริมาณ 10 มิลลิลิตร ประกอบด้วยธาตุเหล็ก 500 มก. ในรูปของ ferric carboxymaltose (10)

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์: ferric carboxymaltose เป็น สาร ประกอบ เชิง ซ้อน ที่มีธาตุเหล็ก polynuclear iron III oxyhydroxide อยู่แกนกลางและถูกห่อหุ้มด้วยสารพอลิเมอร์ carboxymaltose ยาปลดปล่อยธาตุเหล็กในรูป ferric (Fe^{3+}) เข้าสู่เซลล์ ด้วยวิธี endocytosis ของ macrophage และขนส่งต่อไปยังโปรตีนที่นำส่งเหล็ก (transferrin) ไปไขกระดูก แล้วจึงค่อย ๆ ปลดปล่อยเหล็กออกมาใช้หรือเก็บสะสมที่ตับ (11)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์:

การกระจายยา: จากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรพบว่า ยา ferric carboxymaltose มีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ประมาณ 3 ลิตร มีการกระจายยาไปยังม้าม ตับ และไขกระดูก (11)

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา: การรักษาด้วย ferric carboxymaltose ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของจำนวน reticulocyte ค่าฮีโมโกลบิน TSAT และระดับ ferritin กลับสู่ช่วงค่าปกติได้ (11)

การขจัดยา: ยา มีรูปแบบการขจัดยาออกเป็น monoexponential ขับออกทางปัสสาวะน้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 0.1) (11) ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมตัวกรองประสิทธิภาพสูง (high-flux) ยาจะไม่ถูกขจัดออกระหว่างการฟอกเลือด 4 ชั่วโมง (12)

ข้อบ่งใช้และแนวทางการรักษา: ยา ferric carboxymaltose ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยโดยมีข้อบ่งใช้ในรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กเมื่อรักษาด้วยการให้ธาตุเหล็กชนิดรับประทานแล้วไม่ได้ผลหรือไม่สามารถใช้ต่อได้ โดยมีผลเพิ่มระดับ serum ferritin และ TSAT ให้เข้าสู่ช่วงเป้าหมาย ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเป้าหมายการรักษา คือ serum ferritin มากกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ TSAT มากกว่าร้อยละ 20 (3)

ตามแนวทางการรักษาของ European Society of Cardiology (ESC) ปี พ.ศ.2559 (รูปที่ 1) ได้แนะนำให้ใช้ยาฉีด ferric carboxymaltose (class of recommendation IIa, level of evidence A) ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิด HFrEF ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก (ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หรือระดับ ferritin อยู่ระหว่าง 100-299 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20) เพื่อบรรเทาอาการแสดงหัวใจล้มเหลว เพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย และเพิ่มคุณภาพชีวิต (3)

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา: ขนาดยา ferric carboxymaltose ที่ให้ขึ้นกับระดับฮีโมโกลบินและน้ำหนักผู้ป่วย ดังรูปภาพที่ 1 เมื่อทราบปริมาณยาที่ผู้ป่วยต้องได้รับแล้ว สามารถบริหารยาเพียงครั้งเดียวได้ แต่ต้องไม่เกินปริมาณยารั้งละ 1000 มิลลิกรัม (3) เช่น ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 80 กิโลกรัม มีค่าฮีโมโกลบิน 11 กรัมต่อเดซิลิตร ตามรูปภาพที่ 1 ต้องได้ปริมาณยา 1500 มิลลิกรัม ซึ่งไม่สามารถบริหารยาเพียงครั้งเดียวได้ จึงต้องแบ่งให้ 2 ครั้ง ห่างกัน 6

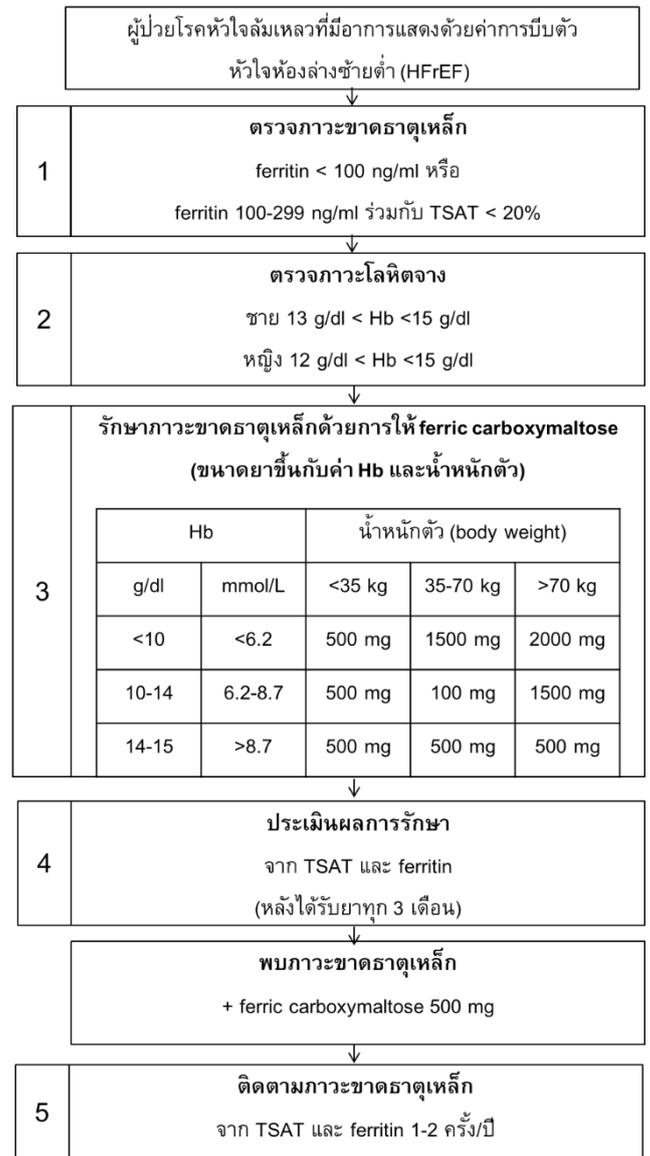
สัปดาห์ ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับยาวันที่ 1 คือ 1000 มิลลิกรัม (ขนาดยาสูงสุดในแต่ละรอบการบริหารยา) และต่อมาสัปดาห์ที่ 6 อีก 500 มิลลิกรัม

วิธีการบริหารยามี 2 แบบ คือ 1) การฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ (intravenous push) ด้วยอัตราเร็วไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อนาที โดยไม่ต้องเจือจางด้วยสารละลาย ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักผู้ป่วย 1 กิโลกรัมหรือไม่เกิน 1000 มิลลิกรัมต่อการบริหารยา 1 ครั้ง และ 2) การหยดสารละลายยาเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ใช้เวลาในการบริหารยาอย่างน้อย 15 นาที และต้องเจือจางยาด้วยสารละลาย 0.9% normal saline solution ให้มีความเข้มข้นหลังเจือจางไม่น้อยกว่า 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักผู้ป่วย 1 กิโลกรัมหรือไม่เกิน 1000 มิลลิกรัมต่อการบริหารยา 1 ครั้ง

หลังจากบริหารยา ผู้ป่วยควรได้รับการสังเกตอาการแพ้ เช่น ผื่นลมพิษ แน่นหน้าอก หายใจไม่ออก หน้าบวม ปากบวม เป็นต้น และควรได้รับการสังเกตผลข้างเคียงจากการฉีดยาอย่างน้อย 30 นาทีหลังจากได้รับยา (13)

ประสิทธิภาพของยา ferric carboxymaltose

การศึกษา FAIR-HF (Ferinject Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure) (14) เป็นการศึกษาแบบเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial: RCT) ที่ทำในหลายหน่วยวิจัย (multi-center) แบบปิดเผยข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยและทีมวิจัยแต่มีการปกปิดข้อมูลตอนประเมินผลลัพธ์ (open-label trial with blinded end-point evaluation) การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF: left ventricular ejection fraction) น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 และความรุนแรงของโรคประเมินตาม New York Heart Association (NYHA) functional class II หรือ LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 45 สำหรับ NYHA functional class III และมีภาวะโลหิตจาง ค่าฮีโมโกลบิน (Hb) 9.0-13.5 กรัม/เดซิลิตร ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก (ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หรือระดับ ferritin อยู่ระหว่าง 100-299 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20) จำนวน 459 คน ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose (n=304) เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกหรือน้ำเกลือ (n=155)



รูปที่ 1. แนวทางการรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กด้วยยา ferric carboxymaltose ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว (ดัดแปลงมาจากแนวทางการรักษาของ ESC ปี พ.ศ.2559) (1,3)

ระยะเวลาการศึกษาคือ 24 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลัก คือ การประเมินตนเอง (self-reported patient global assessment; PGA) ในช่วงก่อนและหลังได้รับยา พบว่า หลังจากได้ยา ferric carboxymaltose ผู้ป่วยประเมินตนเองว่ามีอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.001) การประเมิน NYHA functional class พบว่า กลุ่มที่ได้ยา ferric carboxymaltose มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าคืออยู่ใน NYHA class I หรือ II มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.001) ผลลัพธ์รองเรื่องคุณภาพชีวิตพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05)

หลังการศึกษา FAIR-HF ได้ถูกตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2552 แนวทางการรักษา ESC HF ปี พ.ศ.2555 (15) ได้แนะนำให้ใช้ยา ferric carboxymaltose ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก ต่อมาจึงได้มีการศึกษายืนยันการใช้ยา ferric carboxymaltose ในผู้ป่วย HF rEF โดยมีระยะเวลาศึกษา 52 สัปดาห์ ซึ่งยาวนานกว่าการศึกษา FAIR- HF คือ การศึกษา CONFIRM- HF (ferric Carboxymaltose evaluation on perFormance in patients with IRon deficiency in coMbination with chronic Heart Failure) (16) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCT ในหลายสถานพยาบาลที่ปกปิดข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยและที่วิจัยทั้งสองทาง (double-blind) ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว NYHA class II หรือ III ร่วมกับค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 45 และมีภาวะขาดธาตุเหล็ก (ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หรือระดับ ferritin อยู่ระหว่าง 100-300 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20) จำนวน 304 คน ผู้ป่วยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose (n=152) เทียบกับกลุ่มยาหลอก (n=152) ผลลัพธ์หลัก คือ ระยะทางที่เดินได้ 6 นาทีจากการทดสอบ 6-min-walk-test (6MWT) ในสัปดาห์ที่ 24 เทียบกับค่าเริ่มต้น ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose มีค่า 6MWT มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.002) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose มี NYHA functional class การประเมินตนเอง (patient global assessment; PGA) คุณภาพชีวิตคะแนนความเหนื่อย (fatigue score) ดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และยังสามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลเนื่องด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่งได้ร้อยละ 61 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (hazard ratio: 0.39 95%CI 0.19-0.82, P=0.009)

ต่อมาได้มีการวัดผลเรื่องความทนต่อการออกกำลังกายในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวหลังได้รับยา ferric carboxymaltose ในการศึกษา EFFECT-HF (Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency) (17) ซึ่งเป็นการศึกษา RCT ในหลายสถานพยาบาลที่ไม่ได้ปกปิดยาที่ผู้ป่วยได้รับ แต่มีการปกปิดข้อมูลตอนประเมินผลลัพธ์ การศึกษาทำในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีค่า LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 45 และมีภาวะขาดธาตุเหล็ก (ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หรือระดับ ferritin

อยู่ระหว่าง 100-300 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20) จำนวน 172 คน การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose (n=86) เทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยวิธีมาตรฐาน (n=86) ระยะเวลาการศึกษา 24 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลัก คือ การเปลี่ยนแปลงค่าความสามารถของร่างกายในการนำออกซิเจนมาใช้ได้สูงสุด (peak VO₂) พบผลว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose มี peak VO₂ มากกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยวิธีมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.02) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose สามารถเพิ่มระดับ TSAT และ ferritin เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05)

จากการศึกษาข้างต้น ทั้ง FAIR-HF, CONFIRM-HF และ EFFECT-HF แสดงให้เห็นว่า การใช้ยา ferric carboxymaltose สามารถลดระดับความรุนแรงของโรคตาม NYHA functional class เพิ่มความทนในการออกกำลังกาย และคุณภาพชีวิตได้ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีอาการโดยรวมทรงตัว (chronic heart failure) แต่ไม่ได้ศึกษาในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่อาการทรุดลงเฉียบพลัน (acute heart failure) การศึกษา AFFIRM-AHF (study to compare ferric carboxymaltose with placebo in patients with acute heart failure and iron deficiency) (18) ศึกษาอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำและอัตราการตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจที่เข้ารับการรักษาภาวะ acute heart failure โดย AFFIRM-AHF (18) เป็นการศึกษาแบบ RCT ในหลายสถานพยาบาลมีการปกปิดยาที่ผู้ป่วยได้รับแบบสองทาง การศึกษาทำในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีอาการคงที่หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่มีค่า LVEF น้อยกว่าร้อยละ 50 และมีภาวะขาดธาตุเหล็ก (ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หรือระดับ ferritin อยู่ระหว่าง 100-299 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20) ก่อนจำหน่ายกลับบ้าน จำนวน 1132 คน การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose (n=567) เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกคือน้ำเกลือ (n=565) ระยะเวลาการศึกษา คือ 52 สัปดาห์ พบว่า การใช้ยา ferric carboxymaltose ลดโอกาสการเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ 26 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (relative risk: 0.74 95%CI 0.58-0.94, P=0.013) และพบอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและ

หลอดเลือดร้อยละ 14 ในทั้งสองกลุ่ม ซึ่งไม่แตกต่างกัน (hazard ratio: 0.96 95%CI 0.70-1.32, P=0.81)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่กำลังดำเนินการอยู่เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ferric carboxymaltose โดยเน้นศึกษาผลลัพธ์ในด้านอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตาย และมีจำนวนผู้เข้าร่วมศึกษามากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ ได้แก่ FAIR-HF2 (N=1200), IRONMAN (N=1300) และ HEART-FID (N=3014) ซึ่งต้องติดตามผลการรักษาต่อไป ซึ่งคาดว่าจะตีพิมพ์ในช่วงปลายปี พ.ศ.2564-2565

ตารางที่ 1 สรุปผลการรักษาที่กล่าวมาข้างต้น จากผลการศึกษาดังกล่าว สรุปได้ว่ายา ferric carboxymaltose สามารถลดระดับความรุนแรงของโรคตาม NYHA functional class เพิ่มความทนในการออกกำลังกายมากขึ้นจากการทดสอบ 6 MWT และการวัดค่า peak VO₂ และเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิด HFrEF อย่างมีนัยสำคัญ สำหรับผู้ป่วยล้มเหลวชนิดเฉียบพลันการใช้ยา ferric carboxymaltose สามารถลดโอกาสการเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญ (P=0.013) แต่ไม่มีผลต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

ความปลอดภัยในระยะยาว

ferric carboxymaltose มีความปลอดภัยเช่นเดียวกับยาหลอกในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก จากการศึกษาระยะเวลา 26 สัปดาห์ (14) และ 52 สัปดาห์ (16) โดยมีการติดตามอุบัติการณ์การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่ง การนอนโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าไม่แตกต่างกัน การศึกษา CONFIRM-HF พบว่า การให้ยา ferric carboxymaltose ลดความเสี่ยงในการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลอันมีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่งได้ร้อยละ 61 (hazard ratio; 0.39 95% CI: 0.19–0.82, P=0.009) (16)

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่พบได้ คือ ปฏิกริยาภูมิแพ้เฉียบพลัน (anaphylactoid/ anaphylactic reactions) พบได้ร้อยละ 0.3-0.8 โอกาสเสี่ยงต่อการแพ้ยาพบมากขึ้นในคนที่ประวัติเคยแพ้ยา รวมถึงคนที่ประวัติเป็นโรค

หอบหืดแบบรุนแรง โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic allergy) และโรคผิวหนังอักเสบ (eczema) (10)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ (ร้อยละ 8.6) ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 4.6) ฟอสเฟตในเลือดต่ำ (ร้อยละ 2.5) อาการหน้าแดง ร้อนวูบวาบ (ร้อยละ 3.0) วิงเวียน (ร้อยละ 2.4) การรับรสผิดปกติ (ร้อยละ 2.4) และปวดบริเวณที่ฉีดยา (ร้อยละ 0.4) (19)

บางการศึกษาพบว่า อาการไม่พึงประสงค์ในเรื่องความดันโลหิตสูงมีลักษณะชั่วคราวขณะให้ยาฉีด ferric carboxymaltose 30 นาที (19) ส่วนการเกิดฟอสเฟตในเลือดต่ำส่วนใหญ่เป็นแบบไม่มีอาการแสดง (20) แต่ในทางปฏิบัติพบว่า การลดลงของฟอสเฟตนี้ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก (21) เนื่องจากการฉีดยา ferric carboxymaltose จะเพิ่มระดับของ fibroblast growth factor 23 (FGF23) ซึ่งฮอร์โมนตัวนี้จะลดการดูดกลับของฟอสเฟตที่ท่อไต มีผลทำให้ฟอสเฟตในเลือดลดลงได้เพียงชั่วคราว ลักษณะเช่นนี้พบได้ประมาณ 2 สัปดาห์และฟอสเฟตกลับเป็นปกติประมาณ 12 สัปดาห์หลังเริ่มได้รับยา (10,19)

ข้อควรระวัง

การรั่วของยาออกนอกเส้นเลือด: ควรใช้ความระมัดระวังในการบริหารยาฉีด เพื่อหลีกเลี่ยงการรั่วของยาออกจากหลอดเลือดดำ การรั่วออกจากหลอดเลือดดำ ณ ตำแหน่งที่บริหารยาอาจทำให้เกิดการระคายเคืองผิวหนังและเสี่ยงทำให้เกิดผิวหนังเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล ซึ่งคงอยู่นาน ณ ตำแหน่งที่บริหารยา กรณีที่เกิดการรั่วออกจากหลอดเลือดดำ ให้หยุดบริหารยาทันที

การติดเชื้อ: หลีกเลี่ยงการให้ยาในผู้ป่วยติดเชื้อชนิดเฉียบพลัน เนื่องจากอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการติดเชื้อที่รุนแรงขึ้นได้ ส่วนผู้ป่วยติดเชื้อเรื้อรังอาจพิจารณาความเสี่ยงเทียบกับประโยชน์ที่จะได้รับก่อนให้ยา (10)

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์: ไม่ควรให้ผู้ที่ไม่มีอาการจำเป็นต้องใช้ยา การใช้ยาจำเป็นต้องประเมินประโยชน์และความเสี่ยงต่อแม่และตัวอ่อนในครรภ์ หากจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยานี้ ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 และ 3 (22)

หญิงให้นมบุตร: หลังจากฉีดยา ferric carboxymaltose ที่ 24 ชั่วโมงพบว่า ความเข้มข้นของธาตุ

ตารางที่ 1. การศึกษาประสิทธิภาพของยา ferric carboxymaltose ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว

| การศึกษา | FAIR HF (14) | CONFIRM HF (16) | EFFECT HF (17) | AFFIRM-AHF (18) |
|------------------|---|---|---|---|
| กลุ่มประชากร | ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว HFrEF LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 สำหรับ NYHA class II หรือ LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 45 สำหรับ NYHA class III ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก | ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว HFrEF LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 45 ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก | ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว HFrEF LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 45 ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก | ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล LVEF น้อยกว่าร้อยละ 50 และมีภาวะขาดธาตุเหล็ก |
| ยาที่ศึกษา | Ferric carboxymaltose 200 มิลลิกรัม | Ferric carboxymaltose 500-2000 มิลลิกรัม | Ferric carboxymaltose 500 มิลลิกรัม | Ferric carboxymaltose 500-1500 มิลลิกรัม |
| กลุ่มเปรียบเทียบ | น้ำเกลือ (ยาหลอก) | น้ำเกลือ (ยาหลอก) | การรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน | น้ำเกลือ (ยาหลอก) |
| ผลการศึกษาหลัก | กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose มีการประเมินตนเองว่าดีขึ้นมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.001) กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose อยู่ใน NYHA functional class I หรือ II มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (P<0.001) | กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose สามารถเดินได้ระยะทางจากการทดสอบ 6-min-walk-test มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.002) | กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose สามารถนำออกซิเจนมาใช้ (peak VO ₂) ได้มากกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยวิธีมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.02) | กลุ่มที่ได้รับยา ferric carboxymaltose ลดโอกาสการเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ 26 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (relative risk: 0.74 95% CI 0.58-0.94, P=0.013) อุบัติการณ์การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (hazard ratio: 0.96 95%CI 0.70-1.32, P=0.81) |

เหล็กในน้ำนมเพิ่มจากค่าเริ่มต้น 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมจนมากที่สุดที่ 1.447 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แต่ไม่มีอุบัติการณ์เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งแม่และลูกในหญิงให้นมบุตรหลังได้รับยา ferric carboxymaltose (23)

การใช้ยาในเด็ก: ข้อมูลในการให้ยา ferric carboxymaltose ในเด็กมีจำกัด ในสหภาพยุโรป (EU) ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 14 ปี (13)

การเก็บรักษา

ผู้ผลิตแนะนำให้เก็บยา ferric carboxy maltose ในบรรจุภัณฑ์เดิม และควรเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส โดยไม่ต้องแช่แข็ง นอกจากนี้ ควรใช้ยาให้หมดทันทีหลังจากเปิดใช้ยาหรือผสมยากับสารละลายต่างๆ (10)

สรุป

ferric carboxymaltose เป็นธาตุเหล็กชนิดฉีดแบบใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2556 มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ที่ได้รับประทานยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานแล้วไม่ได้ผลหรือไม่สามารถรับประทานได้ จึงเหมาะกับผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กเนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การรักษาด้วยยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ยา ferric carboxymaltose มีส่วนประกอบของสารประกอบเชิงซ้อนคาร์โบไฮเดรต ทำให้สามารถเติมเหล็กในแหล่งเก็บสะสมได้อย่างรวดเร็วและบริหารยาในขนาดยาที่สูงได้เพียงครั้งเดียวขนาดยาที่แนะนำ คือ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ ขนาดยาสูงสุด 1000 มิลลิกรัมต่อการบริหารยา นอกจากนี้ยา ferric carboxymaltose ไม่มีส่วนประกอบของ dextran ทำให้โอกาสการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลัน (anaphylactoid/anaphylactic reactions) ต่ำ ข้อดี คือ ไม่จำเป็นต้องทดสอบยา ก่อนให้ จากการรวบรวมการศึกษาประสิทธิภาพของยา ferric carboxymaltose สำหรับการรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว พบว่า ยาช่วยลดระดับความรุนแรงของโรคจากการประเมิน NYHA functional class เพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย และเพิ่มคุณภาพชีวิต อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย เช่น คลื่นไส้ (พบประมาณร้อยละ 8.6) ความดันโลหิตสูง ฟอสเฟตในเลือดต่ำ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่พบ

ได้ คือ ปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลัน (anaphylactoid/anaphylactic reactions) พบได้ร้อยละ 0.3-0.8

จากการทบทวนข้อมูลของยา ferric carboxy maltose ทั้งในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัย สรุปได้ว่ายา ferric carboxymaltose เป็นยาที่ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิด HFref ทั้งในภาวะที่มีอาการเฉียบพลันและเรื้อรัง

เอกสารอ้างอิง

1. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure [online]. 2021 [cited Jul 20, 2021]. Available from: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.13265.
2. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: An overview. JACC: Heart Fail 2019; 7: 36-46.
3. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology Heart Failure guidelines into clinical practice. Eur J Heart Fail 2018;20:1664-72.
4. Anand IS, Gupta PJC. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. Circulation 2018; 138: 80-98.
5. Bhandari S, Pereira DI, Chappell HF, Drakesmith HJP. Intravenous irons: from basic science to clinical practice. Pharmaceuticals (Basel) 2018; 11: 82.
6. Rockey DC. Treatment of iron deficiency. Gastroenterology 2006; 130: 1367-8.
7. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. JAMA 2017; 317: 1958-66.
8. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al.

- IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3439-42.
9. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency: FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-12.
 10. Zuellig Pharma. ferric carboxymaltose (Ferinject). Full prescribing information Zuellig Pharma Ltd; 2020.
 11. Ding Y, Zhu X, Li X, Zhang H, Wu M, Liu J, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and safety profiles of ferric carboxymaltose in Chinese patients with iron-deficiency anemia. *Clin Ther* 2020;42:276-85.
 12. Ikuta K, Shimura A, Terauchi M, Yoshii K, Kawabata YJlloh. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in Japanese volunteers with iron-deficiency anemia. *Int J Hematol* 2018;107:519-27.
 13. Scott LJ. Ferric carboxymaltose: A review in iron deficiency. *Drugs* 2018;78:479-93.
 14. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
 15. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
 16. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015 ; 36: 657–668.
 17. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017; 136: 1374-83.
 18. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 1895-904.
 19. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:833-42.
 20. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, Karkare SS, Hadker N, Bajic-Lucas A, et al. Hypophosphatemia associated with Intravenous iron therapies for iron deficiency anemia: A systematic literature review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:245-59.
 21. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2075-84.
 22. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs* 2015;75:101-27.
 23. Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova NJ, Obstetrics. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 67-73.