

ผลของ Iron Sucrose ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ขาดธาตุเหล็ก:
การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม

Effect of Intravenous Iron Sucrose in Heart Failure Patients with Iron
Deficiency: A Randomized Controlled Trial

วรารุท เมธีศิริวัฒน์ พ.บ.^{1*}

Warawut Mateesiriwat, MD^{1*}

¹ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสมุทรสาคร จังหวัดสมุทรสาคร 74000

¹ Department of Medicine, Samutsakhon Hospital, Samutsakhon Province 74000

*ผู้ให้การติดต่อ (corresponding author): warawutmatee@gmail.com

Received: 25 February 2026

Revised: 4 June 2026

Accepted: 2 July 2026

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินผลการให้ iron sucrose ต่อระดับธาตุเหล็ก การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย และผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

วิธีการวิจัย: การวิจัยแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมแบบเปิดเผยและปกปิดผู้ประเมินผลลัพธ์ ในผู้ป่วยนอกภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (HFrEF) และมีภาวะขาดธาตุเหล็กจำนวน 60 ราย สุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 30 ราย กลุ่มทดลองได้รับ iron sucrose ขนาด 200 มก. ทางหลอดเลือดดำ ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ติดตามผล 24 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักด้านการทำงานของหัวใจ (LVEF) ระดับธาตุเหล็ก (ferritin, TSAT) และฮีโมโกลบินผลลัพธ์รองประเมินสมรรถภาพทางกาย (NYHA functional class) คุณภาพชีวิต (MLHFQ) และอัตราการนอนโรงพยาบาล วิเคราะห์ข้อมูลด้วยการทดสอบค่าทีแบบเป็นอิสระต่อกัน การทดสอบแมนน์-วิตนีย์ และการทดสอบไคกำลังสอง

ผลการวิจัย: หลังทดลอง 24 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ iron sucrose เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม มีค่า LVEF เพิ่มขึ้น [Median (IQR) = 36.55% (29.50–41.00) และ 30.50% (25.00–35.00); $p=0.002$] ระดับ ferritin เพิ่มขึ้น [251.50 ng/mL (221.00–298.40) และ 68.05 ng/mL (54.00–76.00); $p<0.001$] TSAT เพิ่มขึ้น [25.75% (20.00–29.00) และ 18.00% (16.00–20.00); $p=0.002$] และฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น [14.00 g/dL (13.10–15.00) และ 12.95 g/dL (12.00–13.80); $p=0.001$] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้กลุ่มทดลองมี NYHA functional class ดีขึ้น ($p<0.001$) คุณภาพชีวิตดีขึ้น (MLHFQ) ($p=0.001$) และอัตราการเข้ารักษาในโรงพยาบาลลดลง ($p=0.007$)

สรุปผล: การให้ยา iron sucrose ทางหลอดเลือดดำช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจ เพิ่มสมรรถภาพทางกายและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว รวมถึงลดอัตราการกลับเข้าโรงพยาบาล

คำสำคัญ: สัดส่วนการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย, คุณภาพชีวิต, ภาวะขาดธาตุเหล็ก, ภาวะหัวใจล้มเหลว, ไอรอนซูโครส

ภาวะขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency, ID) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและส่งผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวโดยพบความชุกได้ร้อยละ 30–50 ในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป และอาจสูงถึงร้อยละ 80 ในผู้ป่วยที่มีภาวะเฉียบพลัน^(4,5) ในประเทศไทยพบความชุกประมาณร้อยละ 52⁽⁶⁾ ภาวะขาดธาตุเหล็กแบ่งเป็น 2 ประเภทหลัก ได้แก่ absolute ID (serum ferritin <100 ng/mL) และ functional ID (serum ferritin 100–299 ng/mL ร่วมกับ transferrin saturation (TSAT) <20%)⁽⁷⁾ การมีภาวะ ID ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวไม่เพียงแต่ลดคุณภาพชีวิตและผลการพยากรณ์โรคแย่ง แต่ยังเพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงถึง 5.4 เท่า⁽⁵⁾ แนวทางเวชปฏิบัติสากล⁽⁷⁾ และสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย⁽⁸⁾ จึงแนะนำให้มีการคัดกรอง ID ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

ธาตุเหล็กชนิดพัฒนามาหลายรุ่น โดย iron dextran รุ่นแรกมีอุบัติการณ์ anaphylactoid reaction สูง จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในปัจจุบัน^(4,9) รุ่นที่สอง เช่น ferric gluconate และ iron sucrose มีความปลอดภัยดีกว่า แต่ออกฤทธิ์สั้น ส่วนรุ่นที่สาม ได้แก่ ferric carboxymaltose, iron isomaltoside และ ferumoxytol มีการปลดปล่อยธาตุเหล็กยาวนานขึ้น สำหรับประเทศไทย Iron Sucrose เป็นยาฉีดธาตุเหล็กรุ่นที่ 2 ที่บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติไทย ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงได้ครอบคลุม มีประวัติการใช้ที่ยาวนานและความปลอดภัยสูง⁽⁷⁾ ทั้งการเพิ่มการทำงานของหัวใจหรือประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) ระยะทางเดิน 6 นาที ลด NT-proBNP และอัตราการเข้ารักษาในโรงพยาบาล อย่างมีนัยสำคัญ^(10,11) ด้านความสามารถในการออกกำลังกาย พบว่าช่วยเพิ่ม peak VO₂ และลดระดับ New York Heart Association (NYHA) functional class^(12,13) เพิ่มระดับ hemoglobin (Hb), ferritin และ TSAT ในสัปดาห์ที่ 4-8⁽¹⁴⁾ ด้านความปลอดภัยไม่พบความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ยาหลอก^(11,13) หรือเมื่อเทียบกับยาฉีดอื่น⁽¹⁵⁾

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว โรงพยาบาลสมุทรสาคร พบว่า ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) ร้อยละ 61.8 โดยมีภาวะขาดธาตุเหล็ก ร่วมด้วยร้อยละ 58.9 และพบร่วมกับภาวะโลหิตจางร้อยละ 46.2 จากการประเมินคุณภาพชีวิตด้วยแบบสอบถาม Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) พบผู้ป่วย HFrEF ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 86.5) มีคุณภาพชีวิตในระดับไม่ดี ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำตามความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้น การศึกษานี้จึงเล็งเห็นความสำคัญของการให้ยา Iron Sucrose ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจ ชะลอการดำเนินของโรค และลดอัตราการนอนโรงพยาบาล ตลอดจนยกระดับคุณภาพชีวิตผู้ป่วย ซึ่งผลการศึกษาก็คงจะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาแนวทางการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กในบริบทของไทย

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อเปรียบเทียบผลการให้ iron sucrose ต่อระดับธาตุเหล็ก (serum ferritin, TSAT, Hb) และการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ iron sucrose และกลุ่มควบคุม

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่ สมรรถภาพทางกาย (NYHA class) คุณภาพชีวิต (MLHFQ) และอัตราการนอนโรงพยาบาล ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ iron sucrose และกลุ่มควบคุม

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมแบบเปิดเผย และปกปิดผู้ประเมินผลลัพธ์ (randomized, open-label, outcome assessor-blinded controlled trial)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร เป็นผู้ป่วยนอกที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายลดลง อายุระหว่าง 40–70 ปี โดยขึ้นทะเบียนและมารับบริการในแผนกอายุรกรรมโรคหัวใจ โรงพยาบาลสมุทรสาคร และได้รับการรักษาด้วยยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวมาแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์ โดยระยะเวลาศึกษาระหว่างเดือน มีนาคม 2568 ถึงเดือน พฤศจิกายน 2568

กลุ่มตัวอย่างและขนาดของกลุ่มตัวอย่าง สุ่มเลือกจากประชากรในการศึกษาที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือกเข้า คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างด้วยการวิเคราะห์อำนาจการทดสอบ (power analysis) กำหนดค่า effect size (d) โดยครั้งนี้ใช้ large: $d = 0.80$ ค่าความคลาดเคลื่อน (α error) = 0.05, power ($1-\beta$) = 0.90, allocation ratio = 1 นำข้อมูลแทนค่าในโปรแกรมสำเร็จรูป G*Power โดยระบุกลุ่มสถิติทดสอบเป็น t-tests family และเลือก statistical test แบบ means: difference between two independent means ได้ตัวอย่างกลุ่มละ 28 คน และปรับเพิ่มขนาดตัวอย่างร้อยละ 7 เพื่อป้องกันปัญหาที่อาจเกิดจากการขอยกจากการศึกษาหรือสาเหตุอื่น ๆ ทำให้มีผลต่ออำนาจการทดสอบทางสถิติได้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 60 คน โดยสุ่มเข้าเป็นกลุ่มทดลอง 30 คน และกลุ่มควบคุม 30 คน

การจัดกลุ่มตัวอย่างและการปกปิดข้อมูล

การจัดกลุ่มและปกปิดลำดับการสุ่ม (allocation concealment) ใช้การสุ่มด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อสร้างลำดับหมายเลข 1–60 และระบุกลุ่ม (A หรือ B) ใส่ซองทึบปิดผนึกเรียงตามลำดับหน้าของพยาบาลวิชาชีพจะทำการเปิดซองตามลำดับการเข้าศึกษาที่ต่อเมื่อผู้ป่วยลงนามยินยอมแล้วเท่านั้น เพื่อป้องกันอคติในการเลือกกลุ่มตัวอย่าง

การปกปิดข้อมูล (blinding) งานวิจัยเลือกใช้รูปแบบ open-label สำหรับทีมผู้รักษาและผู้ป่วย เพื่อความปลอดภัยในการเฝ้าระวังอาการแพ้ยา iron sucrose และการจัดการผลข้างเคียงได้ทันที อย่างไรก็ตาม เพื่อลดอคติในการวิจัย (measurement bias) จึงใช้การปกปิดข้อมูลในส่วนของผู้ประเมินผล (assessor-blind) ได้แก่ อายุรแพทย์ผู้ประเมิน echocardiography และ NYHA functional class รวมถึงเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ซึ่งทั้งหมดไม่ใช่ทีมวิจัยและจะไม่ทราบกลุ่มการรักษาของผู้ป่วย ข้อมูลการให้ยาจะถูกจัดเก็บแยกส่วนโดยใช้รหัสที่ไม่สามารถระบุกลุ่มได้ในประวัติผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดเข้า คือ 1) มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายลดลง ($LVEF \leq 40\%$) 2) อายุระหว่าง 40–70 ปี 3) น้ำหนัก ตั้งแต่ 35 กิโลกรัมขึ้นไป 4) ระดับ serum ferritin น้อยกว่า 100 ng/mL หรือ serum ferritin 100–299 ng/mL ร่วมกับ $TSAT < 20\%$ 5) $Hb < 15$ g/dL 6) กิจกรรมทางกายเกณฑ์ NYHA functional class II–III 7) ขึ้นทะเบียนและมารับบริการในแผนกอายุรกรรมโรคหัวใจมาแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์

เกณฑ์การคัดออก คือ 1) ได้รับการฟอกไต 2) แพ้ธาตุเหล็ก 3) โรคหัวใจแต่กำเนิด 4) กำลังรักษาโรคอะไรก็ตาม 5) เข้านอนรักษาในโรงพยาบาลระยะ 4 เดือนที่ผ่านมา

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

ได้แก่ 1) แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล และบันทึกภาวะเจ็บป่วย 2) แบบบันทึกผลลัพธ์การตรวจ ได้แก่ $LVEF$, NYHA functional class ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum ferritin, $TSAT$, Hb 3) แบบบันทึกการนอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหัวใจล้มเหลว 4) แบบสอบถามการใช้ชีวิตอยู่กับโรคหัวใจล้มเหลวของมินเนโซตา (MLHFQ) ประกอบด้วยคำถาม 21 ข้อ วัดผลกระทบใน 3 มิติ คือ มิติด้านร่างกาย ด้านอารมณ์ และ มิติด้านสังคมและเศรษฐกิจ ใช้มาตรวัด 6 ระดับ (0–5) คะแนน 0 ไม่มีผลกระทบ และ 5 มีผลกระทบมากที่สุด คะแนนรวมอยู่ระหว่าง 0–105 คะแนน โดยคะแนนสูงบ่งชี้ถึงคุณภาพชีวิตที่แย่ลง

เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

ได้แก่ 1) ยาที่ใช้ในกลุ่มทดลองจะได้รับ iron sucrose แบบฉีดเข้าหลอดเลือดแต่ละหลอดเลือด (1 mL) ประกอบด้วยธาตุเหล็ก 20 mg ความแรง เท่ากับ 20 mg/mL ให้ทางหลอดเลือดดำแบบหยด โดยเจือจางด้วย 0.9% sodium chloride ปริมาตร 100 มิลลิลิตร ให้มีความเข้มข้น 1–2 มก./มล. โดยให้ยาหมดภายใน 30 นาที ผู้เตรียมและให้ยาเป็นผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพ แผนกผู้ป่วยนอก ประจำคลินิกอายุรกรรมโรคหัวใจ 2) เครื่องตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography)

การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ 1) ยา iron sucrose แบบฉีดเข้าหลอดเลือด ได้รับการเก็บรักษาตามมาตรฐานของกลุ่มงานเภสัชกรรมและเบิกใหม่ทุกครั้งเมื่อมีการใช้กับอาสาสมัครกลุ่มทดลอง 2) เครื่อง Infusion pump ได้รับการสอบเทียบและบำรุงรักษาจากศูนย์เครื่องมือแพทย์ 3) เครื่องตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography) ได้รับการดูแลรักษาจากบริษัทผู้ผลิตทุก 3 เดือน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมได้รับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวตามมาตรฐานของแนวทาง Heart Failure Council of Thailand 2019 ของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยและชมรมหัวใจล้มเหลว พ.ศ. 2562 ในการศึกษาครั้งนี้ ระยะเวลาติดตามการศึกษา 24 สัปดาห์ (6 เดือน) กลุ่มทดลองได้รับยาธาตุเหล็ก iron sucrose ฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่คลินิกอายุรกรรมโรคหัวใจตามแผนการวิจัย ส่วนกลุ่มควบคุมไม่ได้รับ iron sucrose เพิ่มเติม โดยสัปดาห์ที่ 1 ทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจค่าพื้นฐาน ได้แก่ ferritin, $TSAT$, Hb , ประเมิน $LVEF$ ด้วย echocardiography, NYHA functional class และตอบแบบประเมินคุณภาพชีวิต

MLHFQ สัปดาห์ที่ 24 ประเมินซ้ำตัวชี้วัดเดียวกันและบันทึกข้อมูลการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยอาการหัวใจล้มเหลว

สำหรับกลุ่มทดลอง มีการให้ iron sucrose เริ่มจาก test dose 25 มก. ทางหลอดเลือดดำ ฝ้าระวังอาการแพ้อย่างใกล้ชิด ก่อนให้ขนาดรักษา 200 มก. เจือจางใน 0.9% NSS หยดภายใน 30 นาที พร้อมติดตามสัญญาณชีพระหว่างและหลังให้ยา การฉีดซ้ำสัปดาห์ที่ 2, 3, 4, 5 หรือ 8 จะพิจารณาจากผล ferritin, TSAT และ Hb เพื่อป้องกันการให้ยาเกินขนาด โดยกำหนดให้ขนาดต่อครั้งไม่เกิน 200 มก. และจำกัดปริมาณยารวมตามเกณฑ์ที่กำหนดในโครงการวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ โดยข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องทั้งหมดจะได้รับการทดสอบการแจกแจงแบบปกติ (normal distribution test) ด้วยสถิติ Shapiro-Wilk test ก่อนเพื่อพิจารณาเลือกใช้สถิติพารามิเตอร์ (independent t-test) หรือสถิตินอนพารามิเตอร์ (Mann-Whitney U test) ตามลักษณะการกระจายของข้อมูลจริงโดยใช้สถิติพรรณนาแจกแจงข้อมูลทั่วไป และเปรียบเทียบพื้นฐานระหว่างกลุ่มด้วย chi-square, independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามลักษณะข้อมูล สำหรับการเปรียบเทียบ LVEF, Ferritin, TSAT, NYHA Class และคะแนนคุณภาพชีวิตใช้ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามลักษณะข้อมูล และเปรียบเทียบอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วย chi-square test หรือ Fisher's exact test เพื่อประเมินความแตกต่างระหว่างกลุ่ม

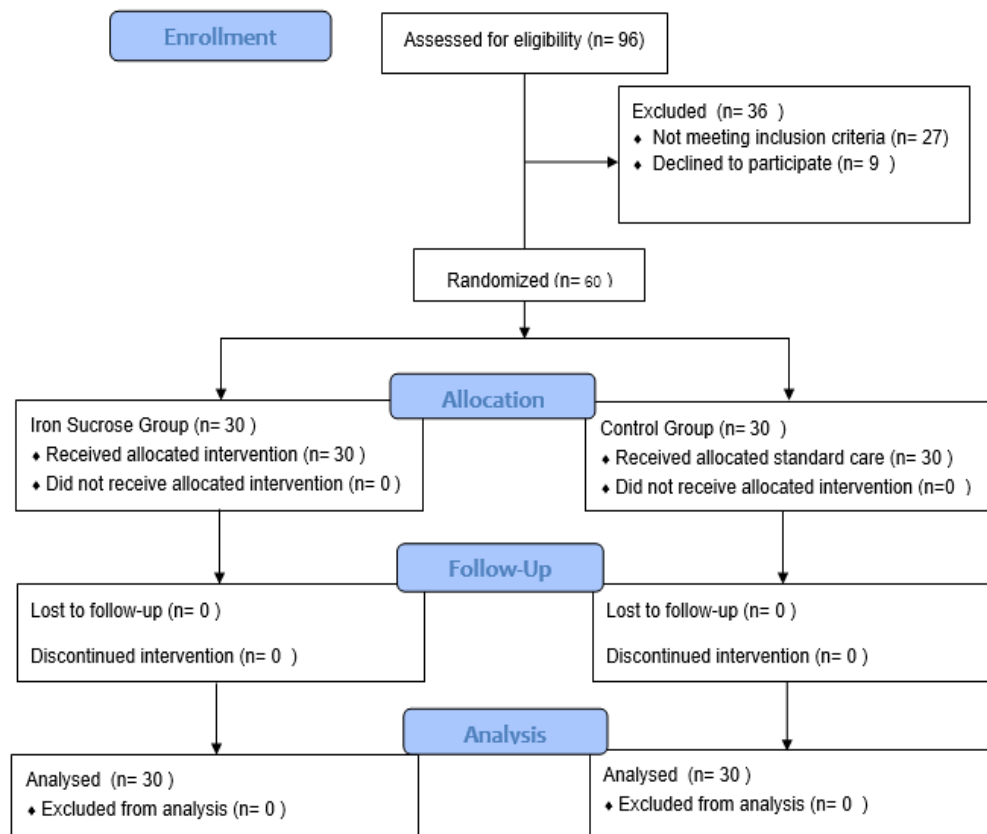


Figure 1. Flow diagram of participant selection and follow-up through the end of the study

จริยธรรมวิจัย

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการวิจัยและพิจารณาจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลสมุทรสาคร เลขที่รับรอง SKH REC 46/2568/V.1 (วันที่รับรอง 12 มีนาคม 2568) และดำเนินการวิจัยตามมาตรฐานการวิจัยในมนุษย์

ผลการวิจัย

ข้อมูลส่วนบุคคล และภาวะเจ็บป่วย

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 60 ราย สุ่มเป็นกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 30 ราย กลุ่มควบคุมและทดลอง มีค่ามัธยฐานอายุเท่ากับ 62 ปี ส่วนใหญ่เพศชาย น้ำหนักเฉลี่ย 67.46 และ 73.18 กิโลกรัม ตามลำดับ ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25.83 และ 27.66 กก/ตร.ม. ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉลี่ย 17 และ 24 เดือน ส่วนใหญ่สาเหตุเกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ร้อยละ 40.00 และ 43.33 ตามลำดับ การรักษาทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ได้รับยา angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)/ angiotensin receptor blockers (ARB)/angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI) ร้อยละ 76.67 และ 86.67 ตามลำดับ เข้านอนรักษาในโรงพยาบาลหลังสุดเฉลี่ย 13 และ 11 เดือน ตามลำดับ และไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่ม ($p>0.05$) (Table 1)

Table 1. Demographic and clinical characteristics (n=60)

Characteristics	Control Group (n=30)	Iron Sucrose Group (n=30)	p-value
Age (yrs), median (IQR)	62 (43.00–69.00)	62 (43.00–68.00)	0.761 ^a
Sex, Male n (%)	16 (53.33)	18 (60.00)	0.436 ^b
Weight (kg), mean±SD	67.46±13.00	73.18±15.60	0.128 ^c
BMI (kg/m ²), mean±SD	25.83±4.09	27.66±4.44	0.103 ^c
Duration of heart failure (mo), median (IQR)	17 (12.00–36.00)	24 (13.00–44.00)	0.149 ^a
Etiology of Heart Failure, n (%)			
Coronary artery disease	12 (40.00)	13 (43.33)	0.450 ^b
Valvular heart disease	2 (6.67)	1 (3.33)	
Cardiomyopathy	6 (20.00)	9 (30.00)	
Hypertension	10 (33.33)	7 (23.34)	
Medications, n (%)			
ACEI/ARB/ARNI	23 (76.67)	26 (86.67)	0.151 ^a
Beta-blockers	24 (80.00)	25 (83.33)	
MRA (spironolactone)	20 (66.67)	18 (60.00)	
Diuretics	13 (43.33)	15 (50.00)	
Last heart failure hospitalization (mo), median (IQR)	13 (9–30)	11 (6–19)	

Abbreviation: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors; BMI, body mass index; IQR, Interquartile range; mo, month; MRA, mineralocorticoid receptor antagonists; SD, Standard Deviation

^aMann-WhitneyU test. ^bchi-square test. ^cindependent t-test.

การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย ระดับของธาตุเหล็ก และฮีโมโกลบิน

เปรียบเทียบการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองก่อนทดลอง ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ หลังทดลองที่ 24 สัปดาห์ กลุ่มทดลองมีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายเพิ่มขึ้น มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002)

เปรียบเทียบ serum ferritin และ TSAT ระหว่าง 2 กลุ่ม โดยก่อนทดลองไม่พบความแตกต่างทางสถิติ หลังทดลองกลุ่มทดลองมีระดับ serum ferritin เพิ่มขึ้นแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) และระดับ TSAT เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002)

ระดับฮีโมโกลบินก่อนทดลอง ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ หลังทดลองกลุ่มทดลองเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.001) (Table 2)

Table 2. Comparison of left ventricular ejection fraction and iron status (n=60)

	Control Group (n=30), median (IQR), mean±SD	Iron Sucrose Group (n=30), median (IQR), mean±SD	p-value ^a
LVEF at Baseline (%)	30.50 (25.00–35.00), 30.12±5.68	29.50 (25.00–35.00), 29.66±6.49	0.813
LVEF at 24 week (%)	30.50 (25.00–35.00), 30.08±5.60	36.55 (29.50–41.00), 35.85±7.09	0.002
Ferritin at Baseline (ng/mL)	67.95 (53.08–76.00), 74.49±38.56	54.53 (40.68–71.54), 68.05±48.12	0.107
Ferritin at 24 week (ng/mL)	68.05 (54.00–76.00), 74.69±38.12	251.50 (221.00–298.40), 269.81±82.51	<0.001
TSAT at Baseline (%)	18.00 (15.30–20.00), 19.79±6.90	18.00 (14.00–22.00), 18.52±6.48	0.558
TSAT at 24 week (%)	18.00 (16.00–20.00), 19.76±6.79	25.75 (20.00–29.00), 25.23±6.92	0.002
Hb at Baseline (g/dL)	12.90 (11.60–14.00), 12.75±1.43	13.25 (11.60–14.50), 12.90±1.63	0.573
Hb at 24 week (g/dL)	12.95 (12.00–13.80), 12.75±1.16	14.00 (13.10–15.00), 13.98±1.60	0.001

Abbreviation: Hb, Hemoglobin; LVEF, left ventricular ejection fraction; TSAT, transferrin saturation

^aMann-Whitney U test

การทำการกิจกรรมทางกาย คุณภาพชีวิต และการเข้านอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว

เปรียบเทียบระดับ NYHA functional classification และคุณภาพชีวิต (MLHFQ) ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยก่อนทดลองไม่พบความแตกต่างทางสถิติ หลังทดลองสัปดาห์ที่ 24 กลุ่มทดลองที่มีระดับดีขึ้นทั้ง 2 ตัวชี้วัด แตกต่างจากกลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

อัตราการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ภายในระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยพิจารณาจากการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการของโรคกำเริบหรือแย่ลง โดยมีอาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นสาเหตุหลักของการเข้ารักษาดังนี้ หายใจลำบากหรือหอบเหนื่อย อ่อนเพลียมาก บวมที่ขาหรือข้อเท้า นอนราบไม่ได้ ไอหนักในเวลากลางคืน หอบเหนื่อยตอนกลางคืน โดยพบว่ากลุ่มทดลองน้อยกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.007$) (Table 3)

Table 3. Comparison of physical activity level, quality of life, and heart failure hospitalizations (n=60)

	Control Group (n=30), median (IQR), mean±SD	Iron Sucrose Group (n=30), median (IQR), mean±SD	p-value
NYHA at Baseline	3 (2.00–3.00), 2.53±0.51	2 (2.00–3.00), 2.37±0.62	0.442 ^a
NYHA at 24 week	2 (2.00–3.00), 2.37±0.62	2 (2.00–3.00), 1.70±0.47	<0.001 ^a
MLHFQ score at Baseline	25.50 (19.00–38.00), 29.63±14.53	29.00 (19.00–38.00), 31.37±14.76	0.625 ^a
MLHFQ score at 24 week	20.00 (14.00–30.00), 23.07±11.28	13.00 (10.00–19.00), 14.57±6.75	0.001 ^a
HF hospitalization, n (%)	12 (40.00)	3 (10.00)	0.007 ^b

Abbreviation: MLHFQ, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaires; NYHA, New York Heart Association, ^aMann-Whitney U test. ^bchi-square test.

อภิปราย

การศึกษานี้พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา iron sucrose มีการเพิ่มขึ้นของค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) อย่างมีนัยสำคัญ อธิบายได้ด้วยกลไกหลายระดับ ภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวส่งผลกระทบโดยตรงต่อสมรรถภาพของกล้ามเนื้อหัวใจผ่านหลายกลไกสำคัญ ธาตุเหล็กมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการทางชีวพลังงานของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac bioenergetics) โดยทำหน้าที่เป็นองค์ประกอบหลักของ iron-sulfur clusters และกลุ่ม heme ภายในระดับไมโทคอนเดรีย⁽¹⁵⁾ การขาดธาตุเหล็กจึงทำให้กระบวนการ oxidative phosphorylation บกพร่อง ส่งผลให้เกิดภาวะวิกฤตพลังงานระดับเซลล์ (failing energetics) ซึ่งเป็นพื้นฐานของการเปลี่ยนแปลงในการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและนำไปสู่การบีบตัวของหัวใจที่ลดลง⁽¹⁶⁾ งานวิจัยของ Hoes et al.⁽¹⁷⁾ สนับสนุนกลไกดังกล่าว โดยพบว่าภาวะขาดธาตุเหล็กลดadenosine triphosphate (ATP) ถึงร้อยละ 74 และลด contractile force ร้อยละ 43 ทั้งนี้ การเสริมธาตุเหล็กสามารถฟื้นฟูการทำงานของไมโทคอนเดรีย และการผลิต ATP ให้กลับมาเป็นปกติภายใน 3 วัน ส่งผลให้การหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ภาวะขาดธาตุเหล็กยังมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของหัวใจที่ผิดปกติ (adverse cardiac remodeling) โดยการศึกษาในห้องทดลองพบการขยายตัวของหัวใจห้องล่าง การหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ cardiac resynchronization therapy (CRT) ยืนยันว่าผู้ป่วยที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กมี cardiac reverse remodeling น้อยกว่า โดยมีค่า LVEF ที่ลดลงและหัวใจห้องล่างที่ขยายตัวมากกว่า⁽¹⁷⁾ จึงส่งผลโดยตรงจากการฟื้นฟูการทำงานของไมโทคอนเดรีย และการเพิ่มขึ้นของการผลิต ATP การปรับปรุงประสิทธิภาพการบีบตัวและคลายตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ การเพิ่มขึ้นของ oxygen delivery ในระดับเนื้อเยื่อ และการส่งเสริม reverse cardiac remodeling ดังนั้น การเพิ่มขึ้นของค่า LVEF ที่พบนี้จึงไม่ได้เป็นเพียงผลพลอยได้จาก

การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน แต่เป็นผลโดยตรงจากการฟื้นฟูระบบพลังงานของกล้ามเนื้อหัวใจ และการปรับปรุงกลไกการหดตัว ซึ่งช่วยยับยั้งและฟื้นฟูพยาธิสภาพของหัวใจล้มเหลวได้อย่างเป็นรูปธรรม

สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽¹¹⁾ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กและโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย พบว่าการให้ iron sucrose นาน 6 เดือน ช่วยเพิ่มค่า LVEF จากร้อยละ 30.2 เป็นร้อยละ 35.2 อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณล่าสุดโดย Awad et al.⁽¹⁸⁾ วิเคราะห์การศึกษาเฉพาะกลุ่มที่ใช้ iron sucrose และพบการเพิ่มขึ้นของค่า LVEF เฉลี่ยร้อยละ 3.76 เช่นเดียวกับการวิเคราะห์ของ Yamani et al.⁽¹⁹⁾ ที่ยืนยันว่าการเสริมธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ (รวมถึง iron sucrose) มีประสิทธิผลในการปรับปรุงการทำงานของหัวใจและผลลัพธ์ทางคลินิกให้ดีขึ้น

อย่างไรก็ตามพบการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับครั้งนี้ ของ Yamani et al.⁽¹⁹⁾ ซึ่งรายงานว่าค่า LVEF ในกลุ่มที่ได้รับ iron sucrose เพิ่มขึ้นเล็กน้อยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจอธิบายได้จากลักษณะของประชากรศึกษาดังกล่าวรวมทั้งผู้ป่วย non-anemic (Hb 12.5–14.5 g/dL) ประมาณครึ่งหนึ่ง ซึ่งการวิเคราะห์แบบ subgroup พบว่ากลุ่มนี้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ functional capacity นอกจากนี้ขนาดตัวอย่างค่อนข้างน้อย (n=35) ซึ่งอาจไม่มี statistical power เพียงพอ และมีระยะเวลาติดตามผลสั้นกว่า (18 สัปดาห์) เมื่อเทียบกับการศึกษาครั้งนี้ที่เน้นเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางและภาวะขาดธาตุเหล็กชัดเจน ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรที่มักมีการตอบสนองและการฟื้นตัวของกล้ามเนื้อหัวใจได้ดีกว่า และการติดตามผลนานถึง 24 สัปดาห์ จึงช่วยให้สามารถตรวจพบกระบวนการปรับตัวเชิงโครงสร้างและการทำงานของหัวใจ ได้ชัดเจนกว่าการศึกษาในระยะสั้นสำหรับการศึกษารุ่นนี้ การกำหนดเกณฑ์อายุของประชากรศึกษาไว้ที่ช่วง 40–70 ปี ยังมีส่วนสำคัญในการช่วยควบคุมตัวแปรแทรกซ้อนทางคลินิก เนื่องจากผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มผู้สูงอายุตอนปลายมักมีภาวะเปราะบาง (frailty) และโรคร่วมเรื้อรังที่ซับซ้อนสูง ซึ่งปัจจัยกวนเหล่านี้สามารถส่งผลกระทบต่ออัตราการนอนโรงพยาบาลและผลลัพธ์ทางคลินิกหลักอย่างมีนัยสำคัญ การจำกัดช่วงอายุดังกล่าวจึงช่วยลดความแปรปรวนเชิงระเบียบวิธีวิจัย และช่วยให้การประเมินประสิทธิผลที่แท้จริงของการรักษาด้วยยา iron sucrose มีความแม่นยำและสะท้อนข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ในบริบทพื้นที่ (local evidence) ได้อย่างชัดเจนยิ่งขึ้น

ส่วนการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของระดับ serum ferritin และ TSAT ภายหลังการได้รับยา iron sucrose เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม สามารถอธิบายได้ด้วยกลไกที่ยาสามารถแก้ไขภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบสภาวะการอักเสบเรื้อรังที่กระตุ้นการหลั่ง hepcidin ปริมาณสูงจนขัดขวางการดูดซึมธาตุเหล็กที่ลำไส้ และยับยั้งการปลดปล่อยธาตุเหล็กจากเซลล์กักเก็บผ่านการย่อยสลายโปรตีน ferroportin^(4,15) การให้ iron sucrose ทางหลอดเลือดดำจึงส่งธาตุเหล็กเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโดยตรงโดยไม่ต้องผ่านกระบวนการดูดซึมที่ลำไส้⁽⁷⁾ ธาตุเหล็กเหล่านี้จะถูกนำไปเพิ่มในสำรองของระบบเรติคูโลเอนโดทีเลียล ส่งผลให้ระดับ serum ferritin เพิ่มขึ้นและแก้ไขภาวะขาดธาตุเหล็ก^(17,21) ในขณะเดียวกัน การเพิ่มปริมาณธาตุเหล็กในกระแสเลือดช่วยเพิ่มการจับกับโปรตีน transferrin ส่งผลให้ค่า TSAT สูงขึ้นเกินร้อยละ 20 ซึ่งเป็นระดับที่เพียงพอต่อการขนส่งธาตุเหล็กไปยังไขกระดูกและเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ⁽⁹⁾

ประสิทธิผลดังกล่าวเป็นทิศทางเดียวกับหลักฐานเชิงประจักษ์ในการศึกษาขนาดใหญ่และการทดลองทางคลินิก โดยเฉพาะการศึกษาของ Macdougall et al.⁽⁷⁾ ซึ่งแม้จะเป็นการศึกษาในผู้ป่วยพอกเลือด แต่ได้ยืนยันศักยภาพของ iron sucrose ในการเพิ่มดัชนีชี้วัดธาตุเหล็กอย่างชัดเจน เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วย HFrEF⁽¹⁰⁾ ที่พบว่า การได้รับ iron sucrose 200 mg/สัปดาห์ สามารถเพิ่มระดับ TSAT จากร้อยละ 15.6 เป็นร้อยละ 28.4 อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งการศึกษาของ Okonko et al.⁽¹²⁾ ที่รายงานการเพิ่มขึ้นของระดับ ferritin และ TSAT ในระดับที่ใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินควบคู่กับดัชนีธาตุเหล็กข้างต้น ยังสอดคล้องกับการศึกษา Beck-da-Silva et al.⁽¹³⁾ และ Ambrosy et al.⁽¹⁴⁾ รวมทั้งการวิเคราะห์อภิมานขนาดใหญ่⁽¹⁸⁾ พบว่าการให้ iron sucrose ทางหลอดเลือดดำสามารถแก้ไขภาวะขาดธาตุเหล็ก และภาวะชดในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า กลุ่มที่ได้รับ iron sucrose ทางหลอดเลือดดำทำให้ระดับการทํากิจกรรมทางกาย (NYHA functional class) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สะท้อนถึงการฟื้นฟูสมรรถภาพทางกายผ่านกลไกที่แตกต่างจากการเพิ่มขึ้นของค่า LVEF โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเพิ่มความสามารถในการทำงานของกล้ามเนื้อโครงร่าง (skeletal muscle function) ซึ่งธาตุเหล็กมีบทบาทสำคัญต่อ myoglobin และเอนไซม์ในกระบวนการ oxidative phosphorylation นอกจากนี้ การเสริมธาตุเหล็กยังช่วยลดภาวะอึดเสบเรื้อรังในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ซึ่งมีส่วนสำคัญในการลดอาการหายใจลำบากและเหนื่อยล้า ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถทํากิจกรรมประจำวันได้ดีขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽¹⁰⁻¹²⁾ รายงานการมีระดับ NYHA functional class ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

คุณภาพชีวิตจากการวัดด้วยแบบสอบถามการใช้ชีวิตอยู่กับโรคหัวใจล้มเหลวของมินเนโซตา (MLHFQ) พบว่าดีขึ้นในทิศทางเดียวกัน โดย Toblli et al.⁽¹⁰⁾ พบคะแนน MLHFQ ลดลงจาก 60 เป็น 41 คะแนน ซึ่งแสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นพร้อมกับผลการประเมินอาการของตนเอง (patient global assessment) ดีขึ้นเช่นกัน การวิเคราะห์อภิมานของ Awad et al.⁽¹⁸⁾ ยังพบว่า ระดับคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน และเรื้อรัง

ความคงตัวทางสรีรวิทยาและสมรรถภาพที่ดีขึ้นนี้ สัมพันธ์โดยตรงกับการลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^(7,10,11,18) พบอัตราร้อยละ 4.7 เทียบกับร้อยละ 6.7 ในกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ Pollock et al.⁽²¹⁾ ยังพบว่า iron sucrose มี composite cardiovascular events ในระดับที่ยอมรับได้ โดยมีประสิทธิผลสูงสุดในการลดการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ยิ่งไปกว่านั้น ผลลัพธ์ในการลดการนอนโรงพยาบาล ยังสอดคล้องและได้รับการสนับสนุนจากหลักฐานเชิงประจักษ์ของการศึกษาขึ้นสำคัญระดับสากล (landmark study) ของ Ponikowski et al.⁽²²⁾ ที่พบว่า การให้ยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบ สามารถลดความเสี่ยงในการต้องกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำ (heart failure re-hospitalization) ได้อย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับในมิติเชิงเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขที่ McEwan et al.⁽²³⁾ ได้ประเมินผลลัพธ์แบบพหุสถาบันและยืนยันว่าการประเมินและให้ยาธาตุเหล็กชนิดรูปแบบดังกล่าว มีความคุ้มค่าต่อการลงทุน (cost-effective) สูงมาก

เมื่อพิจารณาจากการลดอัตราการนอนรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งหลักฐานเชิงประจักษ์ในภาพรวมเหล่านี้ส่งผลดีต่อผลลัพธ์ทางคลินิกและเศรษฐศาสตร์สุขภาพ

สรุปผล

เนื่องจากภาวะขาดธาตุเหล็กพบได้บ่อยและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวอย่างมาก การเลือกศึกษาด้วย iron sucrose ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติทำให้ผลลัพธ์ที่ได้มีความสอดคล้องกับบริบทของระบบสาธารณสุขไทย และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้จริง

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

หน่วยงานระดับนโยบาย ได้แก่ กระทรวงสาธารณสุข สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) คณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) สาขาโรคหัวใจ ตลอดจนผู้บริหารโรงพยาบาล สมุทรสาครควรนำผลการวิจัยนี้ไปขับเคลื่อนเชิงนโยบายภายใต้แนวคิดการดูแลสุขภาพตามคุณค่า (value-based healthcare, VBHC) เนื่องจากลดอัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำ (readmission) และการบริหารจัดการระบบบริการให้มีความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ เช่น การพิจารณาจัดตั้ง Day Care IV Iron Clinic หรือ การบูรณาการระบบบริการฉีดยาเข้ากับคลินิกโรคหัวใจล้มเหลวเดิมที่มีอยู่ (heart failure clinic) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยและหลีกเลี่ยงการเพิ่มภาระการครองเตียงในหอผู้ป่วยใน

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

ควรขยายผลการศึกษาในรูปแบบการวิจัยพหุสถาบัน (multicenter trial) ภายในเขตสุขภาพหรือร่วมกับโรงพยาบาลอื่น ๆ เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในอนาคต โดยควรศึกษาเพิ่มเติมในมิติเชิงลึกของต้นทุนค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการและค่ายา iron sucrose ที่เพิ่มขึ้นในระยะสั้นเปรียบเทียบกับต้นทุนที่ประหยัดได้จากการลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (length of stay) และอัตราการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU admission)

เอกสารอ้างอิง

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. AME Med J. 2020;5:15. doi: 10.21037/amj.2020.03.03.
2. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, Chan SP, Goh R, Kueh MTW, et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. Eur J Prev Cardiol. 2025;32(11):1001–15. doi: 10.1093/eurjpc/zwae281.

3. Statista. Number of patients with heart diseases in Thailand from 2013 to 2022 (per 100,000 population) [Internet]. Hamburg: Statista; 2024 [cited 2026 Feb 22]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1402687/thailand-number-of-heart-disease-patients/>
4. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):36–46. doi: 10.1016/j.jchf.2018.07.015.
5. Köseoğlu FD, Özlek B. Anemia and iron deficiency predict all-cause mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction: 6-year follow-up study. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(2):209. doi: 10.3390/diagnostics14020209.
6. Jiampo P, Boonyapiphat T, Torpongpun A, Senthong V, Pongmesa T, Taepanich N, et al. A retrospective study of characteristics and burden of heart failure in Thailand: an interim analysis. *Eur Heart J.* 2023;44 (Supl 1): ehac779.038. doi: 10.1093/eurheartj/ehac779.038.
7. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019;380(5):447–58. doi: 10.1056/NEJMoa1810742.
8. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว พ.ศ. 2562. พิมพ์ครั้งที่ 1. สมุทรปราการ: ห้างหุ้นส่วนจำกัด เนคสเทป ดีไซน์; 2562.
9. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(3):183–201. doi: 10.1007/s40256-016-0211-2.
10. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(17):1657–65. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.029.
11. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ.* 2015;24(7):686–95. doi: 10.1016/j.hlc.2014.12.161.
12. 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(2):103–12. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.

13. 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(4):3439–42. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.181.
14. Ambrosy AP, von Haehling S, Kalra PR, Court E, Bhandari S, McDonagh T, et al. Safety and efficacy of intravenous ferric derisomaltose compared to iron sucrose for iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease with and without heart failure. *Am J Cardiol.* 2021;152:138–45. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.042.
15. Alnuwaysir RIS, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Grote Beverborg N. Iron deficiency in heart failure: mechanisms and pathophysiology. *J Clin Med.* 2021;11(1):125. doi: 10.3390/jcm11010125.
16. Martens P. The effect of iron deficiency on cardiac function and structure in heart failure with reduced ejection fraction. *Card Fail Rev.* 2022;8:e06. doi: 10.15420/cfr.2021.26.
17. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):910–9. doi: 10.1002/ejhf.1154.
18. Awad AK, Abdelgalil MS, Gonnah AR, Mouffokes A, Ahmad U, Awad AK, et al. Intravenous iron for acute and chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) patients with iron deficiency: an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Med (Lond).* 2024;24(3):100211. doi: 10.1016/j.clinme.2024.100211.
19. Yamani N, Ahmed A, Gosain P, Fatima K, Shaikh AT, Qamar H, et al. Effect of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;36:100871. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100871.
20. Pereira GAR, Beck-da-Silva L. Iron deficiency in heart failure with reduced ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(3):646–54. doi: 10.36660/abc.20201257.
21. Pollock RF, Kalra PA, Kalra PR, Ahmed FZ. A systematic review, meta-analysis, and indirect comparison of blindly adjudicated cardiovascular event incidence with ferric derisomaltose, ferric carboxymaltose, and iron sucrose. *Adv Ther.* 2022;39(10):4678–91. doi: 10.1007/s12325-022-02242-x.

22. Ponikowski P, Kirwan BA, 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(10266):1895-904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
23. McEwan P, Harrison C, Binnie R, Lewis RD, Cohen-Solal A, Lund LH, et al. Impact of ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after heart failure hospitalization: a European multinational economic evaluation. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(3):389–98. doi: 10.1002/ejhf.2788.