

Ускач Т. М.^{1,2}, Терещенко С. Н.¹

¹ ФГБУ «ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

ЭФФЕКТЫ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Дефицит железа (ДЖ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) является фактором неблагоприятного течения заболевания и прогноза. Значение ДЖ в диагностике и лечении пациентов с СН ранее продемонстрировано в большом количестве исследований и метаанализов. Терапия ДЖ у пациентов с СН – один из самых актуальных и обсуждаемых вопросов. Применение препаратов железа для внутривенного введения в целях лечения ДЖ в настоящее время активно изучается у пациентов различных категорий, осуществляются попытки уточнения показаний к применению с целью получения наибольшего влияния на прогноз и качество жизни пациентов с СН.

Ключевые слова Сердечная недостаточность; дефицит железа; железа карбоксимальтозат; сахарный диабет; функция почек; анемия

Для цитирования Uskach T.M., Tereschenko S.N. The Effects of Therapy for Iron Deficiency in Patients With Different Etiologies of Heart Failure and Concomitant Diseases. *Kardiologiya*. 2023;63(11):87–95. [Russian: Ускач Т.М., Терещенко С.Н. Эффекты коррекции дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии и сопутствующими заболеваниями. *Кардиология*. 2023;63(11):87–95].

Автор для переписки Ускач Татьяна Марковна. E-mail: tuskach@mail.ru

Введение

Сердечная недостаточность (СН) остается наиболее актуальной проблемой современной кардиологии. Ежегодно публикуются новые исследования, касающиеся терапии пациентов с СН, что находит отражение в обновлениях международных рекомендаций по СН. В последнем руководстве, представленном Европейским обществом кардиологов, большое внимание уделено терапии сопутствующих заболеваний у пациентов с СН [1]. Одним из клинически значимых внекардиальных заболеваний, лечение которых влияет на прогноз СН, является дефицит железа (ДЖ) [2, 3].

ДЖ часто встречается у пациентов с СН; частота его развития достигает 50% при стабильном течении [3–5] и 80% в периоды декомпенсации СН [6]. В этом контексте ДЖ связан с ухудшением клинического течения и значительным снижением качества жизни (КЖ) и служит независимым предиктором повышения тяжести СН, частоты госпитализаций и снижения выживаемости [3, 5, 7–11]. Показано, что ДЖ является неблагоприятным прогностическим фактором как при хронической СН (ХСН), так и при острой СН (ОСН), приводя к увеличению риска госпитализации и смерти [3, 4, 12–14].

Результаты «ранних» исследований применения препаратов железа для внутривенного введения у пациентов с СН и ДЖ FERRIC-HF [15] и CONFIRM-HF [16] показали, что такая терапия сопровождается улучшением клинической картины, повышением пикового потребления

кислорода, переносимости физических нагрузок и КЖ пациентов с ХСН и ДЖ.

Исследование AFFIRM-AHF было первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, посвященным оценке эффективности железа карбоксимальтозата (ЖКМ) у 1108 пациентов, госпитализированных по поводу ОСН с сопутствующим ДЖ. Ключевым результатом исследования явилось статистически значимое снижение риска первой госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (отношение рисков – ОР 0,80; 95% доверительный интервал – ДИ 0,66–0,98; $p=0,030$) и общего числа госпитализаций по поводу СН (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,94; $p=0,013$) на фоне применения ЖКМ в сравнении с плацебо. Наблюдалась также четкая тенденция к снижению событий первичной конечной точки – КТ (совокупное число случаев госпитализаций по поводу СН и смерти от ССЗ) без достижения статистической значимости [17].

В августе 2023 г. доложены результаты исследования HEART-FID, проведенного у 3065 амбулаторных пациентов с ХСН и ДЖ. В этом исследовании оцениваемыми конечными точками были частота случаев смерти и госпитализаций по причине СН в течение 12 мес наблюдения, а также изменение расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ), в течение 6 мес наблюдения [18]. По результатам исследования не получено различий по частоте случаев смерти и потребности в госпитализациях по поводу СН между группами ЖКМ

и плацебо, однако достигнуто значительное увеличение расстояния, пройденного в ТШХ. Кроме того, была подтверждена безопасность применения ЖКМ в широкой популяции пациентов с ХСН и ДЖ.

Данные трех ключевых исследований применения ЖКМ у пациентов с СН и ДЖ (CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF и HEART-FID) были объединены в метаанализ, включивший 4501 пациента с длительностью наблюдения 52 нед [19]. Первичными КТ были выбраны: 1) совокупная частота случаев госпитализаций по причине ССЗ и смерти от ССЗ; 2) совокупная частота случаев госпитализаций по причине СН и смерти от ССЗ. Результаты метаанализа показали статистически значимое влияние ЖКМ на снижение риска событий, относящихся к первичной КТ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,98; $p=0,029$), и тенденцию к снижению риска событий вторичной КТ (ОР 0,87; 95% ДИ 0,75–1,01; $p=0,076$). Эффект в отношении комбинированных КТ был достигнут в основном за счет уменьшения риска госпитализаций в группе ЖКМ. Влияния терапии ЖКМ на риск летальных исходов не получено. Важным подтвержденным эффектом ЖКМ явилась хорошая переносимость терапии.

В настоящее время в связи с достигнутыми успехами в терапии ССЗ возраст пациентов с СН увеличивается, а с ним растет и количество сопутствующих заболеваний. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с СН требует определения тактики ведения в различных группах, в том числе и в отношении коррекции ДЖ.

Цель

Обобщение результатов оценки эффективности применения железа карбоксимальтозата у пациентов с СН различной этиологии и основными сопутствующими заболеваниями.

Эффективность коррекции дефицита железа у пациентов с СН различной этиологии

Ишемическая болезнь сердца и ишемия миокарда служат основными причинами развития СН [20, 21]. Пациенты с неишемической этиологией СН составляют широкую гетерогенную группу, включающую пациентов с СН на фоне артериальной гипертензии и клапанных пороков сердца, с СН идиопатической природы и на фоне врожденных пороков сердца [22, 23]. Данные клинических исследований демонстрируют, что в целом прогноз у пациентов с СН ишемической этиологии хуже, чем у пациентов с СН неишемической этиологии [24–26].

В исследовании AFFIRM-AHF был проведен анализ в подгруппах по определению влияния этиологии СН на эффективность терапии ЖКМ у пациентов с ОСН и ДЖ [22]. Всего в обсуждаемый анализ были включены 1082 пациента из исследования AFFIRM-AHF:

590 (54,5%) с ишемической СН и 492 (45,5%) с неишемической СН [22]. Среди неишемических причин развития СН наиболее распространенными были артериальная гипертензия (41,1%), идиопатическая кардиомиопатия (26,2%) и клапанные пороки сердца (17,9%).

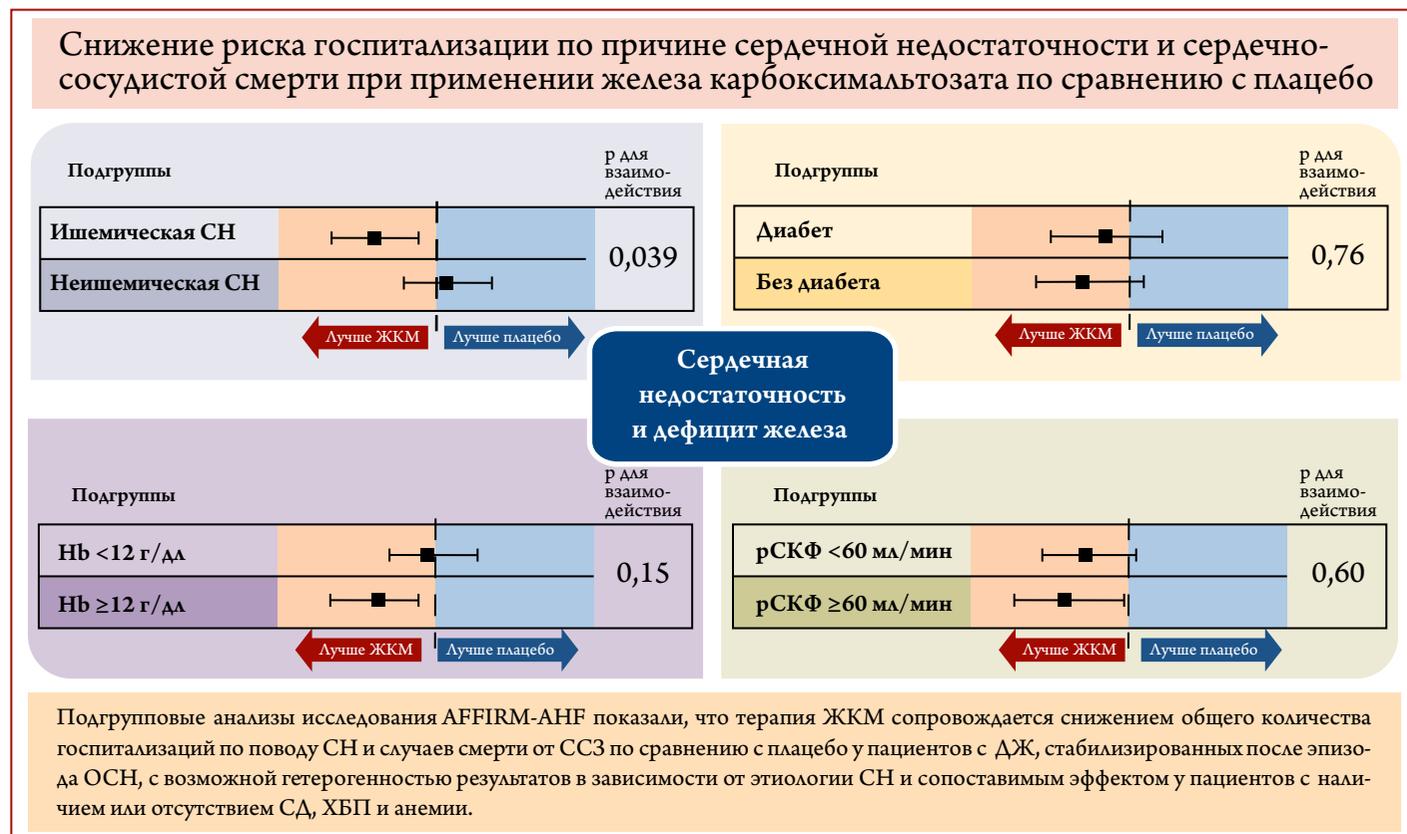
По исходным клинико-демографическим характеристикам среди пациентов с ишемической СН большинство составляли мужчины, пациенты имели более высокую долю сопутствующих заболеваний (таких как дислипидемия, сахарный диабет – СД, хроническая болезнь почек – ХБП и т. д.); чаще в анамнезе имелась СН на момент госпитализации (83,1% против 58,5% при неишемической СН; $p<0,0001$). У пациентов с ишемической СН при включении в исследование также были ниже средняя фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ (31,8% против 33,8%; $p=0,001$), уровень гемоглобина (120 г/л против 124 г/л; $p=0,0008$) и коэффициент насыщения трансферрина железом – КНТЖ (14,2% против 15,4%; $p=0,015$). Средний функциональный класс (ФК) СН и уровень натрийуретических пептидов были сопоставимы в группах с различной этиологией СН.

В течение 52 нед наблюдения случаи наступления событий первичной КТ исследования (госпитализаций по поводу СН и смерти от ССЗ) произошли у 41,7% больных с ишемической СН и у 27,8% больных с неишемической СН. Частота событий первичной КТ в подгруппе пациентов с ишемической СН была статистически значимо выше, чем у пациентов с неишемической СН – 82,4 события против 55,6 события на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 1,48; 95% ДИ 1,12–1,96; $p=0,005$) [22]. Более высокая частота событий у пациентов с ишемической СН наблюдалась и в отношении вторичных КТ: риск по сумме всех госпитализаций по поводу ССЗ и смерти от ССЗ был на 49% выше (ОР 1,49; 95% ДИ 1,16–1,92; $p=0,002$), общее число госпитализаций по поводу СН было на 47% (ОР 1,47; 95% ДИ 1,12–1,92; $p=0,005$) больше, чем у пациентов с неишемической СН [22].

Терапия ЖКМ сопровождалась статистически значимым снижением риска событий первичной КТ в подгруппе пациентов с СН ишемической этиологии (ОР 0,65; 95% ДИ 0,47–0,89; $p=0,007$), тогда как влияние ЖКМ на исходы у пациентов с СН неишемической этиологии не было продемонстрировано (ОР 1,11; 95% ДИ 0,75–1,66; $p=0,60$). Связь этиологии СН с результатом лечения оказалась статистически значимой (для взаимодействия $p=0,039$). Влияние причины СН на результат терапии выявлено также для общего числа госпитализаций по поводу СН (для взаимодействия $p=0,038$).

КЖ, оцененное по Канзасскому опроснику кардиомиопатии (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), повышалось в обеих подгруппах пациентов с СН на фоне применения ЖКМ по сравнению с плацебо.

Центральная иллюстрация



Хотя различия по балльным оценкам были больше в подгруппе ишемической СН, статистически значимого влияния этиологии СН на достигнутое улучшение КЖ не получено.

Следует отметить, что подобная разница в эффективности терапии ЖКМ у пациентов с СН и ДЖ была продемонстрирована впервые. В проведенных до исследования AFFIRM-АНФ работах применение ЖКМ приводило к улучшению симптоматики и исходов СН вне зависимости от причины СН [16, 27]. Аналогичные данные получены в процитированном ранее метаанализе результатов исследований CONFIRM-HF, AFFIRM-АНФ и HEARTFID [19], в котором показано отсутствие влияния этиологии СН на результаты терапии ЖКМ в отношении общего числа госпитализаций по причине ССЗ и случаев смерти от ССЗ (для взаимодействия $p=0,209$) и общего числа госпитализаций по поводу СН и случаев смерти от ССЗ (для взаимодействия $p=0,081$).

Более высокая эффективность ЖКМ, полученная в подгруппе пациентов с анамнезом СН ишемической этиологии в исследовании AFFIRM-АНФ, может быть обусловлена исходно более высоким риском в этой подгруппе пациентов, игрой случая либо истинно более высокой эффективностью препарата в популяции пациентов с ишемической кардиомиопатией. Для уточнения этих предположений требуются дополнительные исследования.

Сахарный диабет и эффективность коррекции дефицита железа

СД – одно из частых сопутствующих заболеваний, сопровождающих СН, которое выявляется у 30–50% пациентов с СН [27–30], несмотря на вероятную недостаточную диагностику СД в этой популяции пациентов [31]. Пациенты с СД имеют более высокий риск развития СН и, наоборот, у пациентов с СН выше риск развития СД [32]. Наличие СД у пациентов с СН значительно снижает КЖ и приводит к росту числа госпитализаций по причине СН и случаев смерти [28–30, 33, 34].

Существуют данные, свидетельствующие о наличии связи ДЖ с более высокими уровнями гликированного гемоглобина у пациентов с СД и без такового [35, 36]. Кроме того, СД значительно чаще встречается у пациентов с СН и ДЖ [3], а у пациентов с СД и ССЗ продолжительность СД связана с развитием ДЖ [37]. Нарушение функции почек, которое часто сопровождает СД и характеризуется хронически повышенным воспалительным статусом, также потенциально способно сопровождаться нарушением всасывания железа в желудочно-кишечном тракте с развитием ДЖ [38].

Из 1108 пациентов, участвовавших в исследовании AFFIRM-АНФ, 475 пациентов (231 в исследуемой группе и 244 в группе плацебо) имели СД (только 2 из них страдали СД 1-го типа, остальные – СД 2-го типа). Среди пациентов подгруппы СД было больше мужчин, пациен-

ты этой подгруппы чаще, чем лица без СД, имели в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт и ХБП [39]. Ожидаемо у больных с СД преобладала ишемическая этиология СН, а длительность анамнеза СН была значительно больше.

Терапия ЖКМ сопровождалась сопоставимым снижением риска событий первичной и вторичных КТ по сравнению с плацебо у пациентов как с СД, так и без него. Частота событий первичной КТ на 100 пациенто-лет в группах ЖКМ и плацебо составила 66,9 и 80,9 соответственно в подгруппе пациентов с СД (ОР 0,83; 95% ДИ 0,58–1,18) и 51,3 и 66,9 соответственно в подгруппе пациентов без СД (ОР 0,77; 95% ДИ 0,55–1,07). Не получено статистически значимой связи между наличием у пациентов исходно СД и эффектом от терапии ЖКМ (для взаимодействия $p=0,76$). Улучшение КЖ при применении ЖКМ наблюдалось как при наличии, так и в отсутствие СД (для взаимодействия $p=0,36$).

Уровни ферритина, гемоглобина и КНТЖ повышались у пациентов на фоне применения ЖКМ по сравнению с плацебо как при наличии СД, так и без него. Изменения лабораторных параметров обмена железа с течением времени отражали улучшение КЖ при коррекции ДЖ. Частота нежелательных явлений (НЯ) была выше у пациентов с СД (74,2%) по сравнению с лицами без СД (62,3%). У пациентов с СД количество НЯ, связанных с терапией препаратом исследования, и клинически значимых НЯ в группе ЖКМ было меньше, чем в группе плацебо. Это может отражать общее улучшение клинического состояния на фоне коррекции ДЖ у пациентов с СД [39].

Результаты анализа в подгруппах исследования AFFIRM-АНФ продемонстрировали, что преимущества ЖКМ по сравнению с плацебо в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения КЖ у пациентов с ДЖ после стабилизации эпизода ОСН не зависели от наличия СД [39]. Отсутствие взаимодействия между наличием СД и улучшением клинических исходов на фоне применения ЖКМ по сравнению с плацебо согласуется с данными исследования FAIR-HF, в котором также не выявлена связь между СД и эффектом от терапии ЖКМ по сравнению с плацебо в отношении динамики ФК СН у пациентов с ХСН и ДЖ [27]. Аналогичным образом в исследовании CONFIRM-HF показано повышение толерантности к физической нагрузке по данным ТШХ при использовании ЖКМ у пациентов с ХСН и ДЖ с СД и без него [16].

В настоящее время ожидаются результаты продолжающегося плацебо-контролируемого исследования CLEVER, в котором изучается влияние ЖКМ на уровень гликированного гемоглобина, показателей обмена железа и метаболические показатели у пациентов с СД 2-го типа и ДЖ [40], которые позволят получить дополнительные данные об эффективности и безопасности ЖКМ у пациентов с СД.

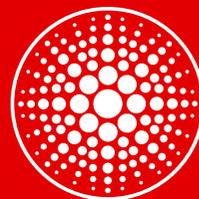
Функция почек и эффективность применения железа карбоксимальтозата

Снижение функции почек часто встречается у пациентов с СН, достигая, по некоторым сообщениям, распространенности более 60% [41–43]. Так, в недавно опубликованном регистре пациентов с СН примерно у 63% пациентов расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была <60 мл/мин/1,73 м² при выписке из стационара [44]. Наличие ХБП связано с неблагоприятными клиническими исходами, включая высокую частоту госпитализаций по поводу СН и снижение выживаемости пациентов [41–43]. Кроме того, ХБП служит одной из причин развития ДЖ вне зависимости от наличия СН, причем у многих пациентов наблюдаются все три состояния одновременно (комбинированные кардиоренальные синдромы) [8, 45–47]. В свою очередь, ДЖ является независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов как с СН, так и с ХБП [5, 45].

В какой степени положительные эффекты ЖКМ у пациентов с СН сохраняются при нарушении функции почек – вопрос, особенно актуальный с практической точки зрения. В связи с этим был проведен дополнительный анализ исследования AFFIRM-АНФ у пациентов в зависимости от сопутствующего нарушения функции почек [48]. В исследовании уровень креатинина в сыворотке крови оценивали на момент включения пациентов в исследование, а рСКФ рассчитывали с использованием формулы СКД-ЕРІ.

Пациенты, включенные в исследование AFFIRM-АНФ, исходно имели различную функцию почек с уровнем рСКФ от 10 до 136 мл/мин/1,73 м². Для целей подгруппового анализа пациентов классифицировали, исходя из уровня рСКФ, следующим образом: рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (подгруппа с низкой рСКФ) или рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (подгруппа с высокой рСКФ). У отдельных пациентов в исследовании AFFIRM-АНФ отсутствовали данные об исходном уровне креатинина, поэтому в анализ были включены 967 человек. Исходно средние значения рСКФ в группах ЖКМ и плацебо составляли $55,3 \pm 21,3$ и $55,7 \pm 23,1$ мл/мин/1,73 м² соответственно. Подгруппу с низкой рСКФ составили 580 пациентов, подгруппу с высокой рСКФ – 387.

Среди пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² скорректированная частота событий первичной КТ составила 65,7 и 43,0 на 100 пациенто-лет в группах плацебо и ЖКМ соответственно (ОР 0,65; 95% ДИ 0,42–1,02). В подгруппе пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² частота событий была выше в обеих группах (в группе плацебо 74,7, в группе ЖКМ 56,7 на 100 пациенто-лет; ОР 0,76; 95% ДИ 0,54–1,06). Эффект лечения, связанный с ЖКМ, не зависел от исходной функции почек (для взаимодействия $p=0,60$) [48].



Железная защита полноценной жизни



**ВЫСОКОДОЗНЫЙ
внутривенный
препарат железа¹**



**ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ
комплекс железа¹**



**НЕДЕКСТРАНОВЫЙ
состав¹**



**1 Быстрый гематологический
ответ¹⁻⁴**

**2 Благоприятный
профиль переносимости
и безопасности^{1, 2, 4-6}**

**3 Убедительная
доказательная база⁷⁻³⁵**

**4 Может уменьшить симптомы СН^{36, 37}, улучшить
функциональные возможности^{36, 37}, переносимость
физических нагрузок^{37, 38} и качество жизни пациентов^{37, 39} с СН**

**5 Может снизить частоту госпитализаций и увеличивать
время до первой госпитализации пациентов с СН³⁹**

1. Funk F, et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345-53. 2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185. 3. Beshara S., et al. *Br. J. Haematol.* 2003. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжект®, раствор для в/в введения 50 мг/мл, регистрационное удостоверение: ЛПС-008848/10 от 30.08.2010. 5. Toblli J.E., et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3631-40. 6. Toblli J.E., et al. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65: 354-60. 7. Anker SD et al. *NEJM.* 2009;361:2436-2448. 8. Ponikowski P et al. *Eur Heart J.* 2015;36:657-668. 9. Van Veldhuisen DJ et al. *Circulation.* 2017;136:1374-1383; 10. Ponikowski P et al. *The Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904; 11. Kulnigg S et al. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182-1192; 12. Evstatiev R et al. *Clinical Gastro Hepatol.* 2013;11:269-277. 13. Evstatiev R et al. *Gastroenterol.* 2011;141(3):846-853. 14. Kulnigg-Dabsch S et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1609-1616. 15. Gunibi WY et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1599-1607. 16. Charytan C et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:953-964. 17. Onken JE et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833-842. 18. Macdougall IC et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075-2084. 19. Ikuta K, et al. *Int J Hematol.* 2019;109(1):41-49. 20. Van Wyck DB et al. *Obstet Gynecol.* 2007;110:267-278. 21. Breymann C et al. *J Perinat Med.* 2017;45:443-453. 22. Seid MH et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):435.e1-7. 23. Van Wyck DB et al. *Transfusion.* 2009;49:2719-2728. 24. Favrat B et al. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e94217. 25. Breymann C et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 67-73. 26. Seid MH et al. *Anemia.* 2017;Article ID:9642027. 27. Allen RP et al. *Sleep Med.* 2011;12(9):906-913. 28. Trenkwalder C et al. *Mov Disord.* 2017;32(10):1478-1482. 29. Hedenus M et al. *Med Oncol.* 2014;31(12):302. 30. Bailie GR et al. *Hemodialysis Int.* 2010;14:47-54. 31. Geisser P and Banké-Bochita J. *Arzneim Forsch.* 2010;60(6a):362-372. 32. Barish CF et al. *Anemia.* 2012;Article ID:172104. 33. Hussain I et al. *Anemia.* 2013;Article ID:169107. 34. Onken JE et al. *Transfusion.* 2014;54:306-315. 35. Boormershine CS et al. *Rheumatol Ther.* 2018;5:271-281. 36. Anker S.D., et al. *NEJM* 2009; 361: 2436-48. 37. Ponikowski P, et al. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-68. 38. Van Veldhuisen D.J., et al. *Circulation* 2017; 136: 1374-83. 39. Jankowska E.A., et al. *Eur Heart J.* 2021.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®

Регистрационный номер: ЛПС-008848/10. Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксималтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями; лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: применение препарата Феринжект® противопоказано в следующих случаях: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксималтозата, раствору железа карбоксималтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); детский возраст до 14 лет. С осторожностью: препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II-III триместр). Побочное действие: нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гипофосфатемия, головная боль, головокружение, «приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакция в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускающий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Ренештрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru. *Полная информация содержится в инструкции по применению.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

125047, Москва
ул. Бутырский Вал, д. 10
Тел.: +7 (495) 564-82-66
E-mail: info.mo@viforpharma.com
www.viforpharma.com

В обеих группах пациентов суммарные показатели КЖ улучшились по сравнению с исходными. Тенденция изменений показателей была схожей в обеих подгруппах, однако положительная динамика КЖ была несколько меньше в группе с более низкой рСКФ. Улучшение лабораторных показателей обмена железа также было сходным в обеих подгруппах, исходя из функции почек. Частота развития НЯ и осложнений, связанных с терапией (включая тяжелые, серьезные клинически значимые и приведшие к прекращению лечения), была одинаковой в группах терапии ЖКМ и плацебо, но все НЯ чаще регистрировались у пациентов с низкой рСКФ [48].

Результаты настоящего подгруппового анализа данных исследования AFFIRM-АНФ показывают, что преимущества ЖКМ наблюдаются у пациентов с СН как с нарушением функции почек средней и тяжелой степени, так и с нормальной либо незначительно сниженной функцией почек. Наблюдаемые клинические преимущества ЖКМ согласуются с данными исследований FAIR-HF и CONFIRM-HF, в которых изучались показатели КЖ и функционального статуса [16, 27]. В исследовании PIVOTAL, проведенном с участием пациентов, находящихся на гемодиализе, применение препарата железа для внутривенного введения сопровождалось снижением частоты прогрессирования СН [49]. Таким образом, приведенные данные демонстрируют безопасность терапии препаратами железа для внутривенного введения у пациентов с различной функцией почек и наличие потенциала для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от уровня рСКФ.

Эффективность коррекции дефицита железа у пациентов с анемией

Анемия также является частым сопутствующим заболеванием у пациентов с СН, и ее развитие связано с повышением риска госпитализации и смерти [50]. Основной причиной снижения уровня гемоглобина при СН считается ДЖ, но прогностическое значение анемии, а также благоприятное влияние терапии препаратами железа для внутривенного введения у пациентов с ХСН оказалось в различных исследованиях независимым от исходного уровня гемоглобина [11, 27, 51]. Более того, показано, что терапия, направленная исключительно на коррекцию уровня гемоглобина (т. е. применение средств, стимулирующих эритропоэз), не сопровождалась улучшением сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СН [52, 53].

В анализе в подгруппах исследования AFFIRM-АНФ были изучены эффекты ЖКМ по сравнению с плацебо в зависимости от исходного уровня гемоглобина [54]. Пациенты были разделены на 2 подгруппы: с уровнем

гемоглобина <120 г/л (подгруппа низкого уровня гемоглобина) и с уровнем ≥ 120 г/л (подгруппа нормального уровня гемоглобина); стоит отметить, что пациенты с уровнем гемоглобина >150 г/л исключались из исследования AFFIRM-АНФ. Кроме того, проводились анализы с применением стратификации пациентов в соответствии с определением анемии по критериям ВОЗ [55]: пациенты с уровнем гемоглобина <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин были отнесены к подгруппе низкого гемоглобина, пациенты с уровнем гемоглобина ≥ 120 г/л у женщин и ≥ 130 г/л у мужчин – к подгруппе нормального гемоглобина.

Всего 41,9% пациентов имели уровень гемоглобина <120 г/л и 58,1% – уровень ≥ 120 г/л. После применения критериев анемии по ВОЗ 140 из 613 мужчин, включенных в анализ, были переклассифицированы в группу низкого уровня гемоглобина [54]. Пациенты с уровнем гемоглобина <120 г/л были старше (средний возраст 73,7 года против 69,1 года; $p < 0,001$), имели более низкую рСКФ (в среднем 48,9 мл/мин/1,73 м² против 60,1 мл/мин/1,73 м²; $p < 0,001$), у них было больше случаев ФВ ЛЖ <25% (13,4% против 25,5%; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина.

Частота наступления событий первичной КТ среди пациентов, получавших плацебо, составила 62,4 на 100 пациенто-лет при уровне гемоглобина <120 г/л и 58,0 на 100 пациенто-лет при уровне ≥ 120 г/л. Частота наступления событий первичной КТ на фоне применения ЖКМ по сравнению с плацебо составила 71,1 против 73,6 на 100 пациенто-лет в группе с уровнем гемоглобина <120 г/л (ОР 0,97; 95% ДИ 0,66–1,41) и 48,5 против 72,9 на 100 пациенто-лет в группе с уровнем гемоглобина ≥ 120 г/л (ОР 0,67; 95% ДИ 0,48–0,93). В анализе с использованием критериев анемии по ВОЗ частота событий первичной КТ при применении ЖКМ по сравнению с плацебо составила 68,9 и 81,3 на 100 пациенто-лет соответственно в группе с низким уровнем гемоглобина (ОР 0,85; 95% ДИ 0,61–1,18) и 46,6 и 65,4 на 100 пациенто-лет соответственно в группе пациентов с нормальным уровнем гемоглобина (ОР 0,71; 95% ДИ 0,49–1,04) [54]. Не было получено статистической значимости для взаимодействия между исходным уровнем гемоглобина и эффектом лечения по всем конечным точкам.

У пациентов с уровнем гемоглобина <120 г/л НЯ возникли в 65,9% случаев в группе ЖКМ и в 67,9% в группе плацебо. У пациентов с уровнем гемоглобина ≥ 120 г/л НЯ, возникшие во время лечения, наблюдались у 62,3 и 63,4% соответственно. Значительное улучшение КЖ при назначении ЖКМ по сравнению с плацебо наблюдалось как при низком, так и при нормальном исходном уровне гемоглобина. Эти результаты согласуются с данными предыдущих исследований, таких как FAIR-HF [51].

Таким образом, статистически значимого влияния исходного уровня гемоглобина на эффекты терапии ЖКМ по сравнению с плацебо не получено. Однако у пациентов с уровнем гемоглобина <120 г/л наблюдалась несколько меньшая относительная эффективность ЖКМ, чем у пациентов с нормальным уровнем, что может быть игрой случая на фоне небольших размеров выборки. Необходимо учитывать роль гемодилюции при ОСН, при которой при низком уровне гемоглобина может быть меньше показаний к терапии препаратами железа для внутривенного введения. Этот факт заслуживает дальнейшего изучения, как и роль низкого уровня гемоглобина как потенциального маркера более тяжелого течения СН, менее чувствительной к коррекции ДЖ.

Заключение

Подгрупповые анализы исследования AFFIRM-АНФ показали, что по сравнению с плацебо терапия железа карбоксималтозатом сопровождается уменьшением общего числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с дефицитом железа, стабилизированных после эпизода острой сердечной недостаточности, с возможной гетерогенностью ре-

зультатов в зависимости от этиологии сердечной недостаточности и сопоставимым эффектом у пациентов с наличием или отсутствием сахарного диабета, хронической болезни почек и анемии. Улучшение качества жизни при применении препаратов железа для внутривенного введения происходит независимо от этиологии и коморбидного фона сердечной недостаточности. Текущие данные не позволяют сделать окончательные выводы относительно роли этиологии сердечной недостаточности в определении эффективности лечения дефицита железа. Продолжающиеся клинические испытания должны ответить на вопрос, улучшает ли внутривенное восполнение запасов железа функциональные показатели пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и приводит ли коррекция дефицита железа к увеличению продолжительности жизни у пациентов с сердечной недостаточностью [55, 56].

Статья поддержана компанией Вифор.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.09.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
- Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
- Klip IjT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banaśiak W et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013;165(4):575–582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2010;31(15):1872–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158
- Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):782–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.027
- Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet J-P, Hanon O et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(9):984–91. DOI: 10.1002/ejhf.139
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggesselle J et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(6):436–43. DOI: 10.1007/s00392-016-1073-y
- Alnuwaysir RIS, Grote Beverborg N, Hoes MF, Markousis-Mavrogenis G, Gomez KA, Van Der Wal HH et al. Additional burden of iron deficiency in heart failure patients beyond the cardio-renal anaemia syndrome: findings from the BIOSTAT-CHF study. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1):192–204. DOI: 10.1002/ejhf.2393
- Fitzsimons S, Yeo TJ, Ling LH, Sim D, Leong KTG, Yeo PSD et al. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype. *ESC Heart Failure*. 2021;8(6):4572–83. DOI: 10.1002/ehf2.13617
- Enjuanes C, Klip IjT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banaśiak W et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(2):268–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169
- Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiologica*. 2018;73(2):115–23. DOI: 10.1080/00015385.2017.1351239
- Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Olekowska-Florek W et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *European Heart Journal*. 2014;35(36):2468–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu235
- Nakano H, Nagai T, Sundaram V, Nakai M, Nishimura K, Honda Y et al. Impact of iron deficiency on long-term clinical outcomes of hospitalized patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2018;261:114–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.039
- Van Der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, Anker SD, Lang CC, Ng LL et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *European Heart Journal*. 2019;40(44):3616–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz680
- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, 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, con-

- trolled, observer-blinded trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):103–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036
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. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
 17. 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. *The Lancet*. 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
 18. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA et al. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(11):975–86. DOI: 10.1056/NEJMoa2304968
 19. Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, Butler J, Khan MS, Van Veldhuisen DJ et al. Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*. 2023;ehad586. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad586
 20. Sama IE, Woolley RJ, Nauta JF, Romaine SPR, Tromp J, Ter Maten JM et al. A network analysis to identify pathophysiological pathways distinguishing ischaemic from non-ischaemic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):821–33. DOI: 10.1002/ejhf.1811
 21. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Birtolo LI, Mariani MV et al. Ischemic Heart Disease and Heart Failure: Role of Coronary Ion Channels. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(9):3167. DOI: 10.3390/ijms21093167
 22. Metra M, Jankowska EA, Pagnesi M, Anker SD, Butler J, Dorigotti F et al. Impact of ischaemic aetiology on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and acute heart failure: insights from the AFFIRM-AHF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(10):1928–39. DOI: 10.1002/ejhf.2630
 23. Piepoli MF, Adamo M, Barison A, Bestetti RB, Biegus J, Böhm M et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1):143–68. DOI: 10.1002/ejhf.2351
 24. Gajanana D, Shah M, Junpapart P, Romero-Corral A, Figueredo VM, Bozorgnia B. Mortality in systolic heart failure revisited: Ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:15–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.316
 25. Silverdal J, Sjöland H, Bollano E, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Prognostic impact over time of ischaemic heart disease vs. non-ischaemic heart disease in heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(1):265–74. DOI: 10.1002/ehf2.12568
 26. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(6):e003875. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875
 27. 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. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436–48. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355
 28. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2010;105(3):373–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.09.041
 29. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135(8):724–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
 30. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(1):54–65. DOI: 10.1002/ejhf.679
 31. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):853–72. DOI: 10.1002/ejhf.1170
 32. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
 33. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(5):602–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.033
 34. Pavlović A, Polovina M, Ristić A, Seferović JP, Veljić I, Simeunović D et al. Long-term mortality is increased in patients with undetected pre-diabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(1):72–82. DOI: 10.1177/2047487318807767
 35. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of Iron Deficiency Anemia on the Levels of Hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients. *Acta Haematologica*. 2004;112(3):126–8. DOI: 10.1159/000079722
 36. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association Between Iron Deficiency and A1C Levels Among Adults Without Diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care*. 2010;33(4):780–5. DOI: 10.2337/dc09-0836
 37. Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B, Olesinska M, Powierza S, Borodulin-Nadzieja L et al. Iron Status and Survival in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4147–56. DOI: 10.2337/dc13-0528
 38. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2017;88(1):112–8. DOI: 10.23750/abm.v88i1.6049
 39. Rosano G, Ponikowski P, Vitale C, Anker SD, Butler J, Fabien V et al. Intravenous ferric carboxymaltose for iron repletion following acute heart failure in patients with and without diabetes: a subgroup analysis of the randomized AFFIRM-AHF trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):215. DOI: 10.1186/s12933-023-01943-z
 40. Schindler C, Birkenfeld AL, Hanefeld M, Schatz U, Köhler C, Grüneberg M et al. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Iron Deficiency: CLEVER Trial Study Design and Protocol. *Diabetes Therapy*. 2018;9(1):37–47. DOI: 10.1007/s13300-017-0330-z
 41. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(10):1987–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.084
 42. Romero-González G, Ravassa S, González O, Lorenzo I, Rojas MA, García-Trigo I et al. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action. *Nefrología*. 2020;40(3):223–36. DOI: 10.1016/j.nefro.2019.10.005
 43. Bansal N, Zelnick L, Bhat Z, Dobre M, He J, Lash J et al. Burden and Outcomes of Heart Failure Hospitalizations in Adults With Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(21):2691–700. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.071
 44. Patel RB, Fonarow GC, Greene SJ, Zhang S, Alhanti B, DeVore AD et al. Kidney Function and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(4):330–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.002
 45. Wish JB, Anker SD, Butler J, Cases A, Stack AG, Macdougall IC. Iron Deficiency in CKD Without Concomitant Anemia. *Kidney International Reports*. 2021;6(11):2752–62. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.07.032
 46. Macdougall IC, Canaud B, De Francisco ALM, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D et al. Beyond the cardiorenal anaemia syn-

- drome: recognizing the role of iron deficiency. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(8):882–6. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs056
47. Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcão L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;52:1–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.04.013
 48. Macdougall IC, Ponikowski P, Stack AG, Wheeler DC, Anker SD, Butler J et al. Ferric Carboxymaltose in Iron-Deficient Patients with Hospitalized Heart Failure and Reduced Kidney Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2023;18(9):1124–34. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000223
 49. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(5):447–58. DOI: 10.1056/NEJMoa1810742
 50. Xia H, Shen H, Cha W, Lu Q. The Prognostic Significance of Anemia in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Studies From the Last Decade. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:632318. DOI: 10.3389/fcvm.2021.632318
 51. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Wilenheimer R et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a sub-analysis of the FAIR-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(11):1267–76. DOI: 10.1093/eurjhf/hft099
 52. Young JB, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJV, C. O et al. Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF)TM Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2006;12(6):S77. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.06.264
 53. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(13):1210–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1214865
 54. Filippatos G, Ponikowski P, Farmakis D, Anker SD, Butler J, Fabien V et al. Association Between Hemoglobin Levels and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency: An AFFIRM-AHF Subgroup Analysis. *Circulation*. 2023;147(22):1640–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060757
 55. World Health Organisation. Hemoglobin concentration for the diagnosis of anemia and assessment of its severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Av. at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22.
 56. Beavers CJ, Ambrosy AP, Butler J, Davidson BT, Gale SE, Piña IL et al. Iron Deficiency in Heart Failure: A Scientific Statement from the Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure*. 2023;29(7):1059–77. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.03.025