

Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности

Жиров И. В.^{1,2}, Сафронова Н. В.¹, Терещенко С. Н.^{1,2}

Дефицит железа (ДЖ) является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных с сердечной недостаточностью (СН). ДЖ является сильным независимым предиктором исходов у пациентов с СН. ДЖ снижает качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам и выживаемость у пациентов с СН независимо от статуса анемии. В последних руководствах 2021 г рекомендуется начинать лечение ДЖ при пороговом уровне ферритина <100 мкг/л или от 100 до 299 мкг/л, когда коэффициент насыщения трансферрина железом <20%. В исследованиях FAIR-HF и CONFIRM-HF было показано улучшение симптомов, качества жизни и функционального статуса у пациентов со стабильной СН и ДЖ после внутривенного введения железа карбоксимальтозата (ЖКМ). Более того, результаты этих исследований показали снижение риска госпитализации по поводу ухудшения СН, что позже подтвердилось в последующем метаанализе. Наконец, в исследовании AFFIRM-AHF, в котором оценивалось влияние введения ЖКМ на исходы у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН/острой декомпенсацией СН, было выявлено значимое снижение повторных госпитализаций из-за ухудшения СН среди пациентов, получивших ЖКМ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация сердечной недостаточности, дефицит железа, анемия, карбоксимальтозат железа.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Жиров И. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Сафронова Н. В. — к.м.н., м.н.с.

отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6624-3804, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): izhirov@mail.ru

ДЖ — дефицит железа, ДИ — доверительный интервал, ЖКМ — железа карбоксимальтозат, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОР — отношение рисков, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОЧ — отношение частот, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СКО — суммарная клиническая оценка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, KCCQ-12 — 12-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, NYHA — классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Рукопись получена 14.03.2022

Рецензия получена 22.03.2022

Принята к публикации 15.04.2022



Для цитирования: Жиров И. В., Сафронова Н. В., Терещенко С. Н. Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):4949. doi:10.15829/1560-4071-2022-4949. EDN BSVAWD

Treatment of iron deficiency in patients after acute decompensation: a new target in the treatment of heart failure

Zhirov I. V.^{1,2}, Safronova N. V.¹, Tereshchenko S. N.^{1,2}

Iron deficiency (ID) is one of the most common comorbidities in patients with heart failure (HF). ID is a strong independent predictor of outcomes in HF patients. ID reduces quality of life, exercise tolerance, and survival in patients with HF, regardless of anemia status. The latest 2021 guidelines recommend initiating ID treatment at a ferritin <100 µg/L, or 100 to 299 µg/L, when transferrin saturation is less than 20%. The FAIR-HF and CONFIRM-HF studies have shown improvements in symptoms, quality of life, and functional status in patients with stable HF and ID after intravenous administration of ferric carboxymaltose (FCM). Moreover, the results of these studies showed a reduced risk of hospitalization for HF, which was later confirmed in a subsequent meta-analysis. Finally, the AFFIRM-AHF study, which evaluated the effect of FCM administration on outcomes in patients hospitalized for acute HF/acute decompensated HF, found a significant reduction in HF-related readmissions among patients treated with FCM.

Keywords: heart failure, acute decompensated heart failure, iron deficiency, anemia, ferric carboxymaltose.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Zhirov I. V.* ORCID: 0000-0002-4066-2661, Safronova N. V. ORCID: 0000-0001-6624-3804, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

*Corresponding author: izhirov@mail.ru

Received: 14.03.2022 **Revision Received:** 22.03.2022 **Accepted:** 15.04.2022

For citation: Zhirov I. V., Safronova N. V., Tereshchenko S. N. Treatment of iron deficiency in patients after acute decompensation: a new target in the treatment of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S2):4949. doi:10.15829/1560-4071-2022-4949. EDN BSVAWD

Сердечная недостаточность (СН) является важной проблемой общественного здравоохранения. Распространенность СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) составляет 1-2% в общей популяции и достигает 10% в возрастной группе старше 65 лет [1]. Несмотря на успехи медикаментозной терапии, СН остается основной причиной госпитализации и смерти [2]. Пациенты с СН имеют множество сопутствующих заболеваний, которые влияют на качество жизни и прогноз. Дефицит железа (ДЖ) у пациентов с СН ассоциируется со снижением переносимости физических нагрузок, повторными госпитализациями по поводу СН, высокой сердечно-сосудистой и общей смертностью независимо от наличия или отсутствия анемии [3, 4]. В популяции больных СН ДЖ встречается у 35-55% пациентов. Распространенность ДЖ выше у женщин и увеличивается с утяжелением функционального класса (ФК) СН по NYHA [5, 6].

У больных с острой СН (ОСН) распространенность ДЖ еще выше, достигая 72-83% [7]. Госпитализации по поводу острой декомпенсации СН (ОДСН) представляют собой растущую проблему здравоохранения, связанную с высоким риском неблагоприятных клинических исходов и большим экономическим бременем [8, 9]. Пациенты с эпизодом ОДСН и сопутствующим ДЖ составляют целевую группу высокого риска, у которой коррекция ДЖ может привести к положительному влиянию на исходы.

Данный обзор дает целостное представление о проблеме ДЖ у больных с СН. В статье подробно рассматривается доказательная база применения препаратов железа у пациентов как с ОСН, так и хронической СН. В настоящее время железа карбоксимальтозат (ЖКМ) является единственным препаратом, рекомендованным для восполнения ДЖ у пациентов с СН [10, 11].

Определение ДЖ у больных с СН

ДЖ определяется как состояние, при котором содержания железа недостаточно для удовлетворения потребностей организма. ДЖ может сопровождаться анемией или протекать без нее [12]. К ДЖ при СН приводят несколько механизмов (рис. 1):

1) воспаление при СН увеличивает высвобождение гепсидина, тем самым уменьшая присутствие ферропортина на базальных мембранах энтероцитов двенадцатиперстной кишки и макрофагах, что приводит к неспособности утилизировать железо, абсорбированное через желудочно-кишечный тракт, и железо, регенерируемое из макрофагов [13];

2) снижение аппетита, связанное с прогрессированием СН, приводит к недоеданию и, следовательно, к недостаточному потреблению железа;

3) отек стенок желудочно-кишечного тракта может нарушать всасывание железа из просвета кишечника;

4) снижение всасывания железа из-за применения ингибиторов протонной помпы [14].

Патогенетически различают два типа ДЖ: абсолютный и функциональный. Абсолютный ДЖ характеризуется истощением запасов железа, хотя транспорт железа, механизмы регуляции и эритропоэз не нарушены [15]. Напротив, функциональный ДЖ представляет собой несоответствие между потребностью в железе и его доставкой в ткани, в основном из-за неправильного распределения железа (достаточное количество железа не поступает из депо). При абсолютном ДЖ снижаются общие запасы железа и запасы функционального железа, тогда как при функциональном ДЖ снижается лишь пул функционального железа. Оба состояния могут возникать независимо друг от друга или сосуществовать у отдельного пациента [12].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), всем пациентам с СН показан регулярный скрининг на анемию и ДЖ с полным клиническим анализом крови, определением концентрации ферритина в сыворотке крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [10].

Экспрессия ферритина в тканях и концентрация в периферической крови увеличиваются при воспалении и заболеваниях, таких как инфекции, рак, заболевания печени и СН. Следовательно, для определения ДЖ у пациентов с СН применяются более высокие пороговые значения концентрации ферритина по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с СН ДЖ определяется как концентрация ферритина в сыворотке <100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или 100-299 мкг/л (функциональный ДЖ) в сочетании с КНТЖ <20%. Назначение лечения следует рассматривать независимо от наличия анемии [10].

Клиническое значение ДЖ у больных с СН

ДЖ независимо связан со снижением толерантности к физической нагрузке при СН даже при отсутствии анемии [16]. У пациентов с СН ДЖ коррелирует со снижением пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) и повышением наклона отношения минутного объема дыхания к продукции углекислого газа (VE/VCO_2 slope) в кардиопульмональных нагрузках.



Рис. 1. Причины ДЖ при СН.

Таблица 1

Основные исследования по изучению ЖКМ у пациентов с хронической СН

Название исследования	FAIR-HF 2009 [23]	CONFIRM-HF 2015 [24]	EFFECT-HF 2017 [25]
Число пациентов, рандомизация	n=459 2:1 (ЖКМ: плацебо) 304/155	n=304 1:1 (ЖКМ: плацебо) 152/152	n=172 1:1 (ЖКМ: плацебо) 86/86
Дизайн	Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое	Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое	Проспективное рандомизированное контролируемое многоцентровое открытое исследование со слепой оценкой конечной точки
Режим дозирования	ЖКМ (в/в болюсно 4 мл) еженедельно до восполнения запасов железа, затем каждые 4 нед. в течение поддерживающей фазы, которая начиналась на 8-й или 12-й нед.	ЖКМ в/в болюсно 500 или 1000 мг в течение не <1 мин	ЖКМ в/в болюсно или в/в инфузия 500 или 1000 мг в 100 мл 0,9% хлорида натрия
Пациенты	ДЖ и ХСН (II-III ФК по NYHA), ФВ ЛЖ ≤40% (для пациентов с II ФК) или ФВ ЛЖ ≤45% (для пациентов с III ФК)	Амбулаторные пациенты с ДЖ и симптомной СН II-III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ ≤45%	Амбулаторные пациенты с ДЖ и симптомной СН II-III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ ≤45%
Первичная конечная точка	Качество жизни в соответствии с общей оценкой состояния здоровья пациентом, динамика NYHA (через 24 нед. по сравнению с исходным)	Динамика Т6МХ (через 24 нед. по сравнению с исходным)	Динамика VO ₂ (через 24 нед. по сравнению с исходным)
Результаты	Качество жизни↑, NYHA класс↓, Т6МХ↑	Т6МХ↑, качество жизни↑, NYHA класс↓, госпитализации по поводу ухудшения СН↓	Замедление снижения VO ₂ , NYHA класс↓, качество жизни↑

Сокращения: в/в — внутривенный, ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — железа карбоксимальтозат, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, VO₂ — максимальное потребление кислорода по данным спирометрии.

зочных тестах [17, 18]. Помимо снижения переносимости физической нагрузки [16] и качества жизни [19], ДЖ является предиктором неблагоприятного прогноза [20]. В нескольких исследованиях выживаемости ДЖ был связан с повышенным риском госпитализации, ранней повторной госпитализацией и смерти независимо от наличия анемии [7].

Например, в исследовании Tkaczyszyn M, et al. (n=1821) пациенты с СН и ДЖ имели более высокую общую смертность в сравнении с больными СН без ДЖ (отношение рисков (ОР) 1,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10-1,62, p=0,003). Увеличение общей смертности прослеживалось как у больных с абсолютным ДЖ, так и с функциональным ДЖ [21]. По данным Camprodonio J, et al. прогноз пациентов с СН и КНТЖ ≤20% независимо от уровня ферритина был хуже, чем у пациентов с КНТЖ >20% в течение 2 лет наблюдения. Наиболее высокая смертность наблюдалась в группе пациентов с уровнем ферритина от 100 до 300 мкг/л и КНТЖ <20% [22]. Среди пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, абсолютный ДЖ в сравнении с отсутствием ДЖ был связан с повышенным риском повторных госпитализаций (19,9% и 13,5%, соответственно, p=0,005) [9].

Восполнение ДЖ у больных с СН

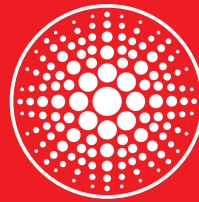
Попытки применения стимуляторов гемопоэза у пациентов с СН и анемией не увенчались успехом. В крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) RED-HF [23] применение дарбэпо-

этина-альфа не смогло привести к снижению общей смертности или числа госпитализаций по поводу СН и сопровождалось увеличением риска тромбэмболических осложнений у пациентов с СН со сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) и анемией легкой или средней степени тяжести. Как следствие, аналоги эритропоэтина не показаны для лечения анемии при СН [10, 11].

Препараты железа для перорального приема не эффективны для восполнения запасов железа и не улучшают толерантность к физической нагрузке у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ и ДЖ [24]. Кроме того, прием пероральных препаратов железа ограничен побочными эффектами. Примерно у 40% пациентов наблюдались побочные эффекты, такие как тошнота, метеоризм, боль в животе, диарея, запор. Препараты железа для перорального приема не рекомендованы для лечения ДЖ у пациентов с СН [10, 11].

Препараты железа для внутривенного введения у пациентов с СН

По сравнению с пероральным приемом внутривенное введение железа позволяет быстро и безопасно восполнять запасы железа. Наиболее изученным в клинических исследованиях и единственным рекомендованным препаратом для внутривенного введения у пациентов с СН и ДЖ является ЖКМ. В настоящее время доступны данные трех РКИ по изучению ЖКМ у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ (табл. 1).



Железная защита полноценной жизни



- 1) Уникальный высокодозный препарат железа, позволяет ввести до 1000 мг за одну 15-минутную инфузию¹
- 2) Способствует более быстрой* коррекции дефицита железа: утилизация созревающими эритроцитами до 90% введенного железа в течение 6-9 дней²
- 3) Не содержит декстрана, поэтому имеет низкий риск развития реакций гиперчувствительности и хорошо переносится^{1, 3}
- 4) Может снижать потребность в гемотрансфузиях^{4, 5, 6}
- 5) Может снижать продолжительность пребывания в стационаре^{4, 5}

*По сравнению с пероральными препаратами железа.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект®. 2. Beshara S., et al. Br. J. Haematol. 2003; 120: 853-9.
3. Neiser S., et al. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17: 1185. 4. Calleja J.L., et al. Int. J. Colorectal. Dis. 31: 543-51. 5. Froessler B., et al. Ann. Surg. 2016; 264: 41-6.
6. Bisbe E., et al. Br. J. Anaesth. 2011; 107 (3): 477-8.

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

Регистрационный номер: ЛСР-008848/10. Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксималътозат. 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 карбоксималътозата, раствору железа карбоксималътозата 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 atopическими 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, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускающий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, СН-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.ru
www.viforpharma.com

Таблица 2

Основные критерии включения и исключения исследования AFFIRM-AHF [33]

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст ≥18 лет	– ОКС/инсульт/ТИА в течение 30 дней до рандомизации
Текущая госпитализация по поводу ОСН: – Симптомы или признаки застоя – Повышенный уровень BNP (≥400 пг/мл, ≥600 пг/мл при ФП) или NT-proBNP (≥1600 пг/мл, ≥2400 пг/мл при ФП) – В/в лечение диуретиками (по крайней мере 40 мг фуросемида)	– АКШ, имплантация СРТ/ИКД/ЭКС, ЧКВ или большое хирургическое вмешательство со значимой кровопотерей в течение 30 дней до рандомизации – Гемоглобин <80 г/л или показания к гемотрансфузии – Гемоглобин >150 г/л
ДЖ: ферритин <100 мкг/л или ферритин 100-299 мкг/л + КНТЖ <20%	– Анемия, не связанная с ДЖ, перегрузка железом в анамнезе – Аналоги эритропоэтина, в/в препараты железа или гемотрансфузия за 3 мес. до рандомизации – Пероральные препараты железа за 4 нед. до рандомизации
– ФВ ЛЖ <50%	– Активная инфекция, тяжелые аллергические реакции

Сокращения: АКШ — арто-коронарное шунтирование, в/в — внутривенный, ДЖ — дефицит железа, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС — электрокардиостимулятор, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

FAIR-HF было первым крупным РКИ по изучению ЖКМ у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ [25]. В исследовании было продемонстрировано улучшение качества жизни и снижение ФК СН по NYHA на фоне внутривенного введения ЖКМ. На 24 нед. наблюдения, когда оценивались первичные конечные точки, в группе ЖКМ 47% пациентов относились к I или II ФК по NYHA по сравнению с 30% в группе плацебо (отношение шансов для улучшения на один ФК 2,40, 95% ДИ 1,55-3,71, p<0,0001). Эффективность лечения ЖКМ в отношении первичной конечной точки была одинаковой у пациентов с анемией и без нее.

Важность лечения препаратами железа при СН со сниженной ФВ ЛЖ нашла дальнейшее подтверждение в результатах исследования CONFIRM-HF [26]. В данном исследовании использовались более высокие разовые дозы ЖКМ и более длительный период наблюдения (до одного года). Преимущества терапии ЖКМ также не зависели от наличия анемии. На 24 нед. наблюдения в группе ЖКМ отмечалось значимое увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы с межгрупповой разницей, равной 33±11 м (p=0,002) в пользу ЖКМ. Лечебный эффект ЖКМ сохранялся до конца исследования: на 52 нед. наблюдения в группе ЖКМ отмечалось увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 36±11 м (p<0,001) более выраженное, чем в группе плацебо. У пациентов в группе ЖКМ отмечалось статистически значимое улучшение ФК СН по NYHA, качества жизни и показателей утомляемости. Кроме того, лечение ЖКМ было связано со снижением риска госпитализаций по поводу СН (ОР 0,39, 95% ДИ 0,19-0,82, p=0,009).

В исследовании EFFECT-HF [27] на фоне терапии ЖКМ наблюдалось восполнение запасов желе-

за, улучшение ФК СН по NYHA и качества жизни. Кроме того, лечение ЖКМ предотвращало снижение пикового потребления кислорода, которое наблюдалось в контрольной группе, не получавшей лечения препаратами железа.

На основании данных указанных исследований, внутривенное введение ЖКМ рекомендовано симптомным пациентам с ФВ ЛЖ <45% и ДЖ (сывороточный ферритин <100 мкг/л или уровень ферритина 100-299 мкг/л в сочетании с КНТЖ <20%) с целью облегчения симптомов СН, улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [10, 11].

Несмотря на то, что описанные выше исследования не были нацелены на определение влияния ЖКМ на жесткие конечные точки (смертность, госпитализации по поводу СН), некоторые обнадеживающие данные все же были получены. По результатам *post-hoc* анализа данных исследования CONFIRM-HF риск госпитализации по поводу СН или смерти от всех причин был значительно ниже у пациентов, получавших терапию ЖКМ (ОР 0,53, 95% ДИ 0,30-0,95, p=0,03) [26]. Метаанализы результатов исследований ЖКМ показали, что лечение ЖКМ было связано с более низкой частотой госпитализаций по поводу СН или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Благоприятные эффекты ЖКМ не зависели от наличия или отсутствия анемии [28, 29].

Препараты железа для внутривенного введения у пациентов с ОСН: исследование AFFIRM-AHF

ДЖ чаще встречается у пациентов с ОСН [7]. Госпитализация по поводу декомпенсации СН является предиктором повторных госпитализаций по поводу СН. От 30% до 40% пациентов в течение последующих 6 мес. после выписки из стационара будут госпитализированы повторно [30, 31]. Кроме того,

Таблица 3

Схема дозирования ЖКМ в исследовании AFFIRM-AHF

Неделя 0	80 < Hb ≤ 140 г/л		140 < Hb ≤ 150 г/л	
	1000 мг ЖКМ/плацебо		500 мг ЖКМ/плацебо	
Неделя 6	80 < Hb ≤ 100 г/л		100 < Hb ≤ 140 г/л	
	<70 кг	≥70 кг	<70 кг	≥70 кг
	500 мг ЖКМ/плацебо	1000 мг ЖКМ/плацебо	Нет введения дозы	500 мг ЖКМ/плацебо
Неделя 12 и 24	Только при сохранении дефицита железа			
	500 мг ЖКМ/плацебо			

Сокращения: Hb — гемоглобин, ЖКМ — железа карбоксимальтозат.

Таблица 4

Основные результаты исследования AFFIRM-AHF

Показатель	ОЧ/ОР (95% ДИ)	Анализ до COVID-19, ОЧ/ОР (95% ДИ)
Первичная конечная точка		
Все госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть	ОЧ 0,79 (0,62-1,01), p=0,059	ОЧ 0,75 (0,59-0,96), p=0,024
Вторичные конечные точки		
Все госпитализации по поводу СН	ОЧ 0,74 (0,58-0,94), p=0,013	ОЧ 0,70 (0,55-0,90), p=0,005
Сердечно-сосудистая смерть	ОР 0,96 (0,70-1,32), p=0,81	ОР 0,94 (0,68-1,29), p=0,69
Сердечно-сосудистая смерть или первая госпитализация по поводу СН	ОР 0,80 (0,66-0,98), p=0,030	ОР 0,79 (0,65-0,97), p=0,023
Все сердечно-сосудистые госпитализации или сердечно-сосудистая смерть	ОЧ 0,80 (0,64-1,00), p=0,050	ОЧ 0,77 (0,62-0,97), p=0,024

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ОЧ — отношение частот, СН — сердечная недостаточность.

смертность пациентов после эпизода ОДСН остается неприемлемо высокой. По данным регистра ESC-HF-LT годовая смертность у пациентов с ОДСН достигает 24% [32, 33].

AFFIRM-AHF (A Randomised, Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalisations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure) [34] — первое проспективное исследование по оценке влияния восполнения ДЖ у пациентов с ДЖ после госпитализации по поводу ОСН на риск повторной госпитализации и сердечно-сосудистой смертности. В исследование были включены пациенты, госпитализированные по поводу ОСН/ОДСН с ФВ ЛЖ <50%. Большинство пациентов имели СН II-III ФК по NYHA. Согласно определению ДЖ, для включения в исследование пациенты должны были иметь сывороточный ферритин <100 мкг/л или 100-299 мкг/л в сочетании с КНТЖ <20%. Основные критерии включения в исследование описаны в таблице 2.

Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы лечения ЖКМ или плацебо (558 пациентов в группе ЖКМ и 550 пациентов в группе плацебо). Пациенты получали первую дозу ЖКМ или плацебо незадолго до выписки из стационара и вторую дозу на 6 нед. Поддерживающие дозы вводили на 12 и 24 нед., если ДЖ сохранялся. Схема дозирования ЖКМ в исследовании представлена в таблице 3 [35].

Длительность наблюдения в исследовании составила 52 нед. В качестве первичной комбинированной конечной точки исследования была принята госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть в течение 52 нед. наблюдения. Вторичные конечные точки: совокупность общего числа госпитализаций по причине сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти; сердечно-сосудистая смерть; все госпитализации по поводу СН; время до первой госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти; дни, потерянные из-за госпитализаций по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) оказала значительное влияние на наблюдение за пациентами в исследовании. Пациенты при ухудшении состояния отказывались от обращения за медицинской помощью, что отразилось на числе госпитализаций и, как следствие, конечных точек исследования. Влияние COVID-19 было признано серьезной и непредсказуемой угрозой для проведения клинических исследований [36-38]. В соответствии с рекомендациями согласительных документов по проведению клинических исследований во время пандемии COVID-19 [36, 37], дополнительно был проведен анализ чувствительности до начала пандемии: данные были цензурированы для каждой страны на момент сообщения о первом пациенте с COVID-19.

Таблица 5

Алгоритм диагностики и лечения ДЖ [1]

Целевая группа	Симптомные пациенты со стабильной СН, ФВ ЛЖ <45%		Пациенты после эпизода ОДСН, ФВ ЛЖ <50%	
Скрининг	ДЖ (ферритин сыворотки <100 мкг/л или 100-299 мкг/л + КНТЖ <20%) и уровень гемоглобина <150 г/л			
Терапия	Расчет суммарной дозы ЖКМ* для коррекции ДЖ			
	Гемоглобин, г/л	Вес (кг)		
		<35	35-70	≥70
	<100	500 мг	1500 мг	2000 мг
100-140	500 мг	1000 мг	1500 мг	
140-150	500 мг	500 мг	500 мг	
Последующее наблюдение	Контроль ферритина, КНТЖ, гемоглобина через 3, 8 и 12 мес. (при сохранении ДЖ дополнительно 500 мг ЖКМ)			
	Скрининг на ДЖ 1-2 раза в год			

Примечание: * — максимальная рекомендованная доза ЖКМ в нед. составляет 1000 мг.

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — железа карбоксимальтозат, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Основные результаты исследования AFFIRM-АНФ суммированы в таблице 4.

В группе ЖКМ отмечалась более низкая частота достижения первичной конечной точки (293 vs 372, отношение частот (ОЧ) 0,79, 95% ДИ 0,62-1,01, p=0,059), однако разница не достигла статистической значимости. При этом отмечалось статистически значимое снижение общепринятого комбинированного показателя (сердечно-сосудистая смерть или первая госпитализация по поводу СН) на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66-0,98, p=0,030). У пациентов, получавших активное лечение, было значительно меньше госпитализаций по поводу СН: ОЧ 0,74 (95% ДИ 0,58-0,94, p=0,013). Число больных, которых необходимо лечить ЖКМ для предотвращения одной госпитализации по поводу СН, составило 9 человек, что говорит о высокой клинической эффективности препарата. Кроме того, анализ чувствительности до начала пандемии COVID-19 свидетельствует о статистически значимом снижении первичной конечной точки на фоне терапии ЖКМ на 25% (ОЧ 0,75, 95% ДИ 0,59-0,96, p=0,024). Данный анализ позволил нивелировать влияние пандемии COVID-19 на достижение первичной конечной точки в исследовании.

В исследовании AFFIRM-АНФ 73% (n=405) пациентов в группе ЖКМ и 70% (n=385) в группе плацебо имели документированный анамнез СН до госпитализации по поводу ОДСН и включения в исследование. Исходные демографические и клинические характеристики были сопоставимы между группами ЖКМ и плацебо для этой подгруппы. Анализ подгруппы пациентов с положительным анамнезом СН до включения в исследование показал значимое снижение риска достижения первичной конечной точки в группе ЖКМ по сравнению с плацебо (249 событий vs 336, ОЧ 0,72, 95% ДИ 0,55-0,95, p=0,022). Общее число госпитализаций по поводу ухудшения СН

в группах ЖКМ и плацебо составило 186 и 267, соответственно (ОЧ 0,67, 95% ДИ 0,52-0,88, p=0,004). Аналогично общей когорте исследования, в группе ЖКМ у пациентов с положительным анамнезом СН до включения в исследование наблюдалось снижение риска достижения вторичной комбинированной конечной точки, сердечно-сосудистой смерти или первой госпитализации по поводу СН, на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,61-0,95, p=0,014) [39].

Для оценки эффективности ЖКМ у пациентов с разной функцией почек был выполнен субанализ исследования AFFIRM-АНФ. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент включения в исследование: 1 группа — СКФ <42,96, 2 группа — СКФ 42,96-64,32, 3 группа — СКФ ≥64,32 мл/мин/1,73 м². Средний возраст, доля женщин, пациентов с ишемической этиологией СН, положительным анамнезом СН, анамнезом чрескожного коронарного вмешательства, аорто-коронарного шунтирования, сердечной ресинхронизирующей терапии были самыми высокими в 1 группе и самыми низкими в 3 группе. При анализе по группам в зависимости от функции почек, наблюдалось численное уменьшение конечных точек с увеличением СКФ. Не было выявлено значимого взаимодействия между функцией почек и эффективностью ЖКМ. Учитывая, что этот анализ был ограничен небольшим числом пациентов после стратификации подгрупп, дальнейшие исследования на более крупных когортах могут помочь прояснить эффект ЖКМ в популяции больных с хронической болезнью почек [40].

Переносимость ЖКМ в исследовании AFFIRM-АНФ была хорошей. Частота нежелательных явлений, приведших к прекращению исследования или отмене препарата, между группами ЖКМ и плацебо не различалась. В т.ч. не было увеличения гипофос-

фатемии, по поводу которой бывают опасения при внутривенном введении препаратов железа [34].

Результаты исследования AFFIRM-АНФ в контексте других исследований при ОСН

В когорте AFFIRM-АНФ была более высокая годовая частота событий для комбинированной конечной точки, первой госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти, чем в некоторых недавно опубликованных исследованиях у пациентов с ОДСН (47,1 на 100 пациенто-лет в группе плацебо по сравнению с 37,8 на 100 пациенто-лет в группе плацебо исследования VICTORIA [41] и 26,3 на 100 пациенто-лет в группе плацебо исследования GALACTIC-HF [42]). У пациентов исследования AFFIRM-АНФ наблюдался значительно более высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида в плазме (медиана 4713 пг/мл по сравнению с 2816 пг/мл в исследовании VICTORIA [41], 2001 пг/мл в исследовании GALACTIC-HF [42], 1741 пг/мл в исследовании SOLOIST-WHF [43]). Если провести сравнение AFFIRM-АНФ с другими исследованиями, изучавшими препараты для лечения СН, применявшимися в “уязвимую” фазу декомпенсации в отношении снижения количества госпитализаций по поводу СН, то эффективность ЖКМ (ОР 0,74, 95% ДИ 0,58-0,94, $p=0,013$) сравнима с применением сотаглифлозина (ОР 0,64, 95% ДИ 0,49-0,83, $p<0,001$) [43] и существенно более выражена, чем при применении верицигуата (ОР 0,91, 95% ДИ 0,84-0,99, $p=0,02$) [41] и омекамтив мекарбила (ОР 0,93, 95% ДИ 0,86-1,0, $p=0,06$) [42]. Эти данные свидетельствуют о том, что для пациентов, госпитализированных по поводу ОСН, выявление и лечение сопутствующих заболеваний, таких как ДЖ, должно быть рутинным компонентом стратегии лечения.

Исследование AFFIRM-АНФ подтвердило возможность успешного применения внутривенного ЖКМ у пациентов с ДЖ, ФВ ЛЖ $<50\%$, состояние которых было стабилизировано после эпизода ОСН, что выражалось в статистически значимом снижении риска госпитализации по поводу СН и классической комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или первая госпитализация по поводу СН) независимо от статуса анемии. На основании данных исследования AFFIRM-АНФ внутривенное введение ЖКМ следует рассматривать у пациентов с ФВ ЛЖ $<50\%$ и ДЖ (сывороточный ферритин <100 мкг/л или уровень ферритина 100-299 мкг/л в сочетании с КНТЖ $<20\%$), недавно госпитализированных по поводу СН, с целью снижения риска повторных госпитализаций по поводу СН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [10].

Влияние ЖКМ на качество жизни: результаты исследования AFFIRM-АНФ

Пациенты с СН и ДЖ имеют низкое качество жизни, связанное со здоровьем. ДЖ негативно

влияет на тяжесть симптомов, переносимость физических нагрузок и качество жизни у пациентов с СН [16-19]. В исследовании AFFIRM-АНФ оценка качества жизни, связанного со здоровьем, проводилась на основании опросника KCCQ-12 (12-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Кроме того, на каждом визите в исследовании проводилась суммарная клиническая оценка (СКО). Исходно средний балл в опроснике KCCQ-12 и СКО между группами ЖКМ и плацебо не различались. Однако уже с 4 нед. наблюдения и до 24 нед. у пациентов в группе ЖКМ наблюдалось значимое улучшение среднего балла в опроснике KCCQ-12 и СКО по сравнению с группой плацебо (скорректированная средняя разница (95% ДИ) на 4 нед. составила 2,9 (0,5-5,3, $p=0,018$) для среднего балла в опроснике KCCQ-12 и 2,8 (0,3-5,3, $p=0,029$) для СКО; скорректированная средняя разница (95% ДИ) на 24 нед. составила 3,0 (0,3-5,6, $p=0,028$) для среднего балла в опроснике KCCQ-12 и 2,9 (0,2-5,6, $p=0,035$) для СКО). На 52 нед. лечебный эффект терял статистическую значимость, но оставался в пользу ЖКМ [44].

Улучшение симптомов и качества жизни является важной самостоятельной целью терапии пациентов с СН [45]. Стоит отметить, что в настоящее время доступно не так много инструментов с доказанной эффективностью по улучшению качества жизни у пациентов с СН. Скромные эффекты этих методов лечения (чистый эффект максимум 1,5-3,0 балла по опроснику KCCQ) были продемонстрированы в нескольких РКИ у стабильных пациентов с СН, и их нельзя экстраполировать на больных, перенесших ОСН [44]. Учитывая данные AFFIRM-АНФ, у пациентов с ДЖ и СН с ФВ ЛЖ $<50\%$, которые стабилизировались после эпизода ОСН, улучшение качества жизни является еще одним показанием к назначению ЖКМ.

AFFIRM-АНФ было первым исследованием по оценке влияния ЖКМ на жесткие конечные точки у пациентов с СН. Ожидается, что продолжающиеся исследования HEART-FID (NCT03037931) и FAIR-HF2 (NCT03036462) предоставят больше данных о влиянии ЖКМ на исходы пациентов с СН.

Практическое применение ЖКМ у пациентов с СН и ДЖ

Всем пациентам с СН показан регулярный скрининг на наличие анемии и ДЖ [10, 11, 46]. У пациентов с СН ДЖ определяется как концентрация ферритина в сыворотке <100 мкг/л или 100-299 мкг/л в сочетании с КНТЖ $<20\%$. Назначение лечения следует рассматривать независимо от статуса анемии [12]. В случае наличия анемии необходимо исключить причины анемии, связанные с кровопотерей и другими состояниями. Назначение ЖКМ показано

пациентам с ФВ ЛЖ <50%, состояние которых было стабилизировано после эпизода ОСН, и стабильным пациентам с СН и ФВ ЛЖ <45%. Схема назначения ЖКМ представлена в таблице 5.

Заключение

Несколько линий доказательств указывают на то, что коррекция ДЖ является важной мишенью в терапии как ОСН, так и хронической СН. Пациенты с симптоматической СН должны быть обследованы на ДЖ как во время хронической стабильной фазы течения СН, так и во время острой ее декомпенса-

ции, требующей госпитализации. Внутривенное лечение ЖКМ показано стабильным пациентам с СН и ФВ ЛЖ <45% для облегчения симптомов СН, улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни, а также пациентам с ФВ ЛЖ <50%, состояние которых было стабилизировано после эпизода декомпенсации СН с целью снижения риска повторной госпитализации по поводу СН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:709872. doi:10.3389/fcvm.2021.709872.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation.* 2018;138:80-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
- Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1257-66. doi:10.1002/ehfj.1202.
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PrEP Registry. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:106436-43. doi:10.1007/s00392-016-1073-y.
- Stuklov NI. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):651-60. (In Russ.) Стулков Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):651-60. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
- Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:782-93. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.027.
- Jankowska EA, Kaszura M, Sokolski M, 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. *Eur Heart J.* 2014;35:2468-76. doi:10.1093/eurheartj/ehu235.
- Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:798-802. doi:10.1002/ehfj.513.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2017;92:1068-78. doi:10.1002/ajh.24820.
- Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Ershov VI, et al. The Role of Hepcidin in Formation of Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Elderly and Old Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologija.* 2018;58(3):20-7. (In Russ.) Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Ершов В.И. и др. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте. Кардиология. 2018;58(3):20-7. doi:10.18087/cardio.2018.3.10094.
- Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013;34(11):816-29. doi:10.1093/eurheartj/ehs224.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010;116:4754-61. doi:10.1182/blood-2010-05-286260.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:899-906. doi:10.1016/j.cardfail.2011.08.003.
- Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1241-51. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.040.
- Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;205:6-12. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.178.
- Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1164-72. doi:10.1093/eurjhf/hft083.
- Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2018;73:115-23. doi:10.1080/00015385.2017.1351239.
- Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):114-22. doi:10.1002/ehfj.820.
- Campononico J, Nicoli F, Motta I, et al. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(15):1639-46. doi:10.1093/eurjpc/zwaa112.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. RED-HF Committees, RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210-9. doi:10.1056/NEJMoa1214865.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. 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. doi:10.1001/jama.2017.5427.
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, 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.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, 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(11):657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
- Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 2017;136(15):1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
- Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:125-33. doi:10.1002/ehfj.823.
- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:786-95. doi:10.1002/ehfj.473.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1:4-25. doi:10.1002/ehf2.12005.
- Butler J, Gheorghiadu M, Kelkar A, et al. In-hospital worsening heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1104-13. doi:10.1002/ehf2.12195.
- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1242-54. doi:10.1002/ehfj.890.
- Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:613-25. doi:10.1002/ehfj.566.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF investigators. 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.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Rationale and design of the AFFIRM-AHF trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing the effect of intravenous ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality in iron-deficient patients admitted for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1651-8. doi:10.1002/ehfj.1710.

36. Anker SD, Butler J, Khan MS, et al. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:2109-17. doi:10.1093/eurheartj/ehaa461.
37. European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic, version 3. 2020. https://ec.europa.eu/health/latest-updates/updated-document-guidance-management-clinical-trials-during-covid-19-coronavirus-pandemic-2022-02-10_en (04 February 2022).
38. Bagiella E, Bhatt DL, Gaudino M. The consequences of the COVID-19 pandemic on non-COVID-19 clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:342-5. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.041.
39. Jankowska EA, van der Meer P, Metra M, et al. Efficacy of intravenous ferric carboxymaltose for iron deficiency following acute heart failure (AHF) in patients with previously diagnosed HF: a subgroup analysis of AFFIRM-AHF, *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(1):54-5. doi:10.1093/ehjacc/zuab020.048.
40. Macdougall I, Jankowska EA, Metra M, et al. Efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency following acute heart failure, according to baseline eGFR: a subgroup analysis of the AFFIRM-AHF trial. *Nephrology dialysis transplantation*. 2021;36(1):10:16-8. doi:10.1093/ndt/gfab133.001.
41. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
42. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16. doi:10.1056/NEJMoa2025797.
43. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
44. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J*. 2021;42(31):3011-20. doi:10.1093/eurheartj/ehab234.
45. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in clinical trials and clinical care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2379-90. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.542.
46. Mareev YuV, Gilarevsky SR, Begrambekova YuL, et al. Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. *Kardiologiia*. 2021;61(4):73-8. (In Russ.) Мареев Ю. В., Гиляревский С. П., Беграмбекова Ю. Л. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(4):73-8. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1639.