

Мареев Ю.В.^{1,2}, Гиляревский С.Р.³, Беграмбекова Ю.Л.^{4,5},
Лопатин Ю.М.⁶, Гарганеева А.А.⁷, Дупляков Д.В.^{8,13}, Кобалава Ж.Д.⁹,
Голухова Е.З.¹⁰, Козиолова Н.А.¹¹, Панов А.В.¹², Лелявина Т.А.¹²,
Драпкина О.М.¹, Мареев В.Ю.^{4,5}

¹ ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

² «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

³ ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия

⁵ МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

⁶ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

⁷ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

⁸ ГБУЗ «СОККА», Самара, Россия

⁹ ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

¹⁰ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹¹ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹² «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава РФ, Самара, Россия

СОГЛАСОВАННОЕ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ПО ПОВОДУ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У СТАБИЛЬНЫХ И ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В последние годы большое внимание уделяется устранению дефицита железа (ДЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что связано с высокой распространенностью ДЖ у пациентов с ХСН и отрицательным влиянием ДЖ на течение заболевания и исходы у таких пациентов. При этом доказательства эффективности лечения ДЖ у стабильных пациентов с ХСН получены только для внутривенно вводимого железа карбоксимальтозата, что в том числе указано в рекомендациях по лечению ХСН 2020 года, одобренных Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Публикация результатов исследования AFFIRM-АНФ, которые подтвердили целесообразность тактики начала устранения ДЖ непосредственно после эпизода декомпенсации ХСН с целью снижения риска последующих госпитализаций по поводу утяжеления ХСН, стала основанием для написания данного документа. Эксперты пришли к заключению что применение внутривенно железа карбоксимальтозата у пациентов с сочетанием ХСН с ФВЛЖ <50% и ДЖ, на фоне декомпенсации ХСН, позволяет предотвращать последующие декомпенсации. У этой категории пациентов целесообразен скрининг ДЖ и, при его выявлении, назначение железа карбоксимальтозата. У стабильных пациентов с ХСН, имеющих ДЖ, внутривенное применение железа карбоксимальтозата улучшает качество жизни и уменьшает клинические проявления ХСН, в связи с чем скрининг ДЖ и применение данного препарата целесообразно рассмотреть у таких пациентов.

Ключевые слова Дефицит железа; ХСН; трансферрин; ферритин; железа карбоксимальтозат

Для цитирования Mareev Yu.V., Gilarevsky S.R., Begrambekova Yu. L., Lopatin Yu. M., Garganeeva A.A., Duplyakov D.V. et al. Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2021;61(4):73–78. [Russian: Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л., Лопатин Ю.М., Гарганеева А.А., Дупляков Д.В. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(4):73–78]

Автор для переписки Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

В последние годы большое внимание уделяется устранению дефицита железа (ДЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1–4], что связано как с высокой распространенностью ДЖ у пациентов с ХСН, так и с доказанным отрицательным влиянием ДЖ на течение заболевания и исходы у па-

циентов с ХСН [5–7]. В настоящее время стандартными критериями ДЖ у пациентов с ХСН считается снижение уровня сывороточного ферритина <100 мкг/л или сочетание уровня ферритина в диапазоне 100–299 мкг/л и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) <20% [1–3]. Следует отметить, что до-

казательства эффективности лечения ДЖ у пациентов с ХСН получены только для внутривенно вводимого железа карбоксимальтозата, использование которого по сравнению с плацебо приводило к уменьшению выраженности симптомов ХСН, улучшению переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов с ХСН [8, 9].

Прием препаратов железа внутрь в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) IRONOUT HF был неэффективен, что не позволило рекомендовать этот подход у пациентов с ХСН [10]. В рекомендациях по лечению ХСН 2020 года, одобренных Научно-практическим Советом Минздрава РФ, указано, что внутривенное введение железа карбоксимальтозата рекомендуется симптоматическим пациентам с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и ДЖ с целью снижения симптомов СН, увеличения функциональных возможностей и улучшения качества жизни (Европейское общество кардиологов ПаА, уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 2) [4]. В 2020 году российские эксперты уже представили согласительный документ, посвященный ДЖ у пациентов с ХСН [1], однако публикация результатов исследования AFFIRM-АНФ [11], которые подтвердили целесообразность тактики начала устранения ДЖ

непосредственно после эпизода декомпенсации ХСН с целью снижения риска последующих госпитализаций по поводу утяжеления ХСН, стала основанием для написания данного документа.

Доказательные данные об эффективности применения железа карбоксимальтозата, которые были получены до публикации результатов исследования AFFIRM-АНФ

Эффективность внутривенного введения железа карбоксимальтозата изучалась в нескольких РКИ (табл. 1).

Как видно из таблицы, внутривенное введение препаратов железа приводило к улучшению функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association), переносимости физических нагрузок и качества жизни при 24-недельном периоде наблюдения. При этом следует отметить, что эффект был как у пациентов, исходно имевших анемию, так и у пациентов с ДЖ без анемии [8, 9].

Также в РКИ EFFECT-HF был показан положительный эффект железа карбоксимальтозата на максимальное потребление кислорода в группе лечения по сравнению с контролем [12]. Размер исследований не позволял определить влияние железа карбоксимальтозата на твердые конечные точки (смерть, госпитализация из-за ХСН).

Таблица 1. Основные исследования по изучению железа карбоксимальтозата до AFFIRM-АНФ

Название исследования	FAIR-HF 2009 [8]	CONFIRM-HF 2015 [9]	EFFECT-HF 2017 [12]
Пациенты	Амбулаторные оптимально леченные пациенты с ДЖ и ХСН с ФВ ЛЖ ≤45%, II–III ФК (NYHA)	Амбулаторные оптимально леченные пациенты с ДЖ и ХСН с ФВ ЛЖ ≤ 45%, II–III ФК (NYHA)	Амбулаторные оптимально леченные пациенты с ДЖ и ХСН с ФВ ЛЖ ≤45%, II–III ФК (NYHA)
Рандомизация, число пациентов	2:1 (ЖКМ: плацебо) 304/155	1:1 (ЖКМ: плацебо) 152/152	1:1 (ЖКМ: плацебо) 86/86
Первичная конечная точка	Выполненная пациентами оценка их состояния на 24-й неделе, динамика NYHA (через 24 недели по сравнению с исходным)	Динамика бТШХ и ФК NYHA (через 24 недели по сравнению с исходным)	Динамика VO ₂ (через 24 недели по сравнению с исходным)
Основные результаты	Через 24 недели 50% пациентов в группе ЖКМ и 28% в группе плацебо отметили выраженное или умеренное улучшение. ОШ для улучшения 2,51; 95% ДИ: 1,75–3,61. 47% в группе ЖКМ и 30% в группе плацебо имели в динамике ФК (NYHA) I или II. ОШ для улучшения на 1 ФК – 2,40; 95% ДИ: 1,55–3,71	Через 24 недели отмечалось увеличение дистанции бТШХ в группе ЖКМ на 18±8 м и снижение на 16±8 м в группе плацебо, что привело к большей дистанции ходьбы в группе ЖКМ на 33 ± 11 м, p=0,002. Через 36 и 52 недели наблюдения в группе ЖКМ также отмечалась большая дистанция бТШХ, более выраженное улучшение состояния по оценке пациентами и по ФК NYHA	Через 24 недели в контрольной группе отмечалось уменьшение VO ₂ (-1,19±0,389 мл/мин/кг), в группе ЖКМ показатель был стабильным (-0,16±0,387 мл/мин/кг), p=0,020 при сравнении групп. В группе ЖКМ отмечалось более выраженное улучшение состояния по оценке пациентами и по ФК NYHA

ФК – функциональный класс, NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, ЖКМ – железа карбоксимальтозат, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, бТШХ – 6-минутный тест ходьбы, VO₂ – максимальное потребление кислорода по данным спирометрии, ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Таблица 2. Основные критерии включения и исключения в исследовании AFFIRM-АНФ [11]

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> - Возраст ≥ 18 лет - Текущая госпитализация из-за ОДСН - Симптомы или признаки застоя - Повышенный уровень NT-proBNP - Внутривенное лечение диуретиками (по крайней мере, фуросемидом 40 мг или эквивалентно) - Дефицит железа: ферритин < 100 нг/мл или ферритин 100–299 нг/мл + КНТЖ $< 20\%$ - ФВЛЖ $< 50\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> - ОКС или ТИА или инсульт за 30 дней до рандомизации - АКШ, имплантация - СРТ, чрескожное вмешательство или большое хирургическое вмешательство со значимой кровопотерей за 3 месяца до рандомизации - Гемоглобин < 8 г/дл или показания к гемотрансфузии - Гемоглобин > 15 г/дл - Активная инфекция, требующая антимикробного лечения - Анемия, не связанная с ДЖ

АКШ – арто-коронарное шунтирование, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОКС – острый коронарный синдром, ТИА – транзиторная ишемическая атака, КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

Таблица 3. Первичные и основные вторичные конечные точки в исследовании AFFIRM-АНФ [11]. Основной ITT анализ и специальный анализ до появления COVID-19

Показатель	Модифицированный ITT анализ ОР/ОШ (95% ДИ)	Анализ до COVID-19 ОР/ОШ (95% ДИ)
Первичная конечная точка: все госпитализации из-за ХСН или сердечно-сосудистой смерти	ОР: 0,79 (0,62–1,01), $p=0,059$	ОР: 0,75 (0,59–0,96), $p=0,024$
Все госпитализации из-за ХСН	ОР: 0,74 (0,58–0,94), $p=0,013$	ОР: 0,70 (0,55–0,90), $p=0,005$
Сердечно-сосудистая смерть	ОШ: 0,96 (0,70–1,32), $p=0,81$	ОШ: 0,94 (0,68–1,29), $p=0,69$
Сердечно-сосудистая смерть или первая госпитализация из-за ХСН	ОШ: 0,80 (0,66–0,98), $p=0,030$	ОШ: 0,79 (0,65–0,97), $p=0,023$
Все сердечно-сосудистые госпитализации или сердечно-сосудистая смерть	ОР: 0,80 (0,64–1,00), $p=0,050$	ОШ: 0,77 (0,62–0,97), $p=0,024$

ОШ – отношение шансов, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Последующий мета-анализ индивидуальных карт пациентов, принимавших участие в вышеуказанных исследованиях, показал, что применение железа карбоксимальтозата по сравнению с контролем снижает риск госпитализации из-за ХСН и комбинированной точки госпитализаций из-за ХСН и смерти от всех причин у пациентов с ДЖ и ХСН с ФВЛЖ $\leq 45\%$ [13].

Данные, полученные в исследовании AFFIRM-АНФ [11]

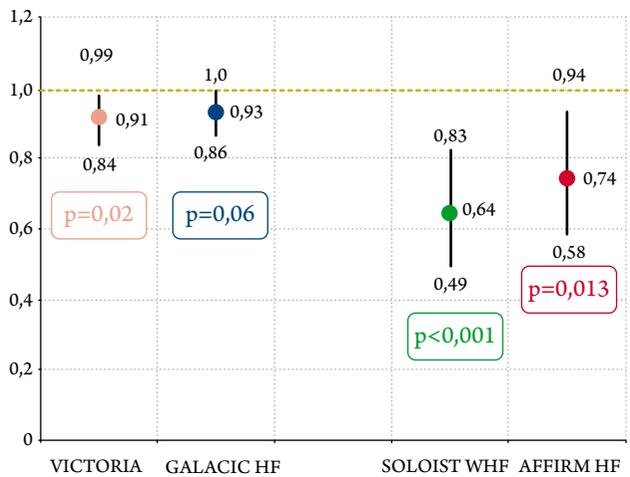
Исследование AFFIRM-АНФ – это крупное плацебо-контролируемое исследование, в котором изучалась возможность применения железа карбоксимальтозата у пациентов с декомпенсацией ХСН. Основные критерии включения в исследование указаны в таблице 2. Главными отличиями критериев включения по сравнению с предыдущими исследованиями было то, что пациенты имели эпизод декомпенсации ХСН в момент рандомизации. Важно, что включались пациенты с ФВЛЖ $< 50\%$, а не $\leq 45\%$, т. е. со сниженной и промежуточной ФВЛЖ.

Время наблюдения в исследовании составило 52 недели. Первичной конечной точкой была выбрана комбинация сердечно-сосудистой смерти и всех госпитализаций из-за декомпенсации ХСН. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 значимо повлияла на набор пациентов в исследование (во время эпидемии отмеча-

лось меньше обращений в стационар в связи с декомпенсацией ХСН), качество и количество очных повторных визитов, конечных точек. Поэтому еще до начала «расслепления» и обработки данных был запланирован специальный дополнительный анализ, в котором учитывались события, произошедшие до регистрации первого случая COVID-19 в каждой из участвующих в исследовании стран.

Основной модифицированный анализ по назначенному лечению (ITT – intention to treat – анализ на основе того, как пациенты были распределены при рандомизации) показал тенденцию, не достигшую стандартной границы статистической значимости для наступления сердечно-сосудистой смерти или всех госпитализаций из-за ХСН (первичной конечной точки исследования). При этом отмечалось статистически значимое снижение общепринятого комбинированного показателя – смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или во время первой госпитализации по поводу утяжеления ХСН на 20%, а также снижение общего числа госпитализаций из-за ХСН на 26%. Число пациентов, которых необходимо лечить в течение года для предотвращения смерти от осложнений ССЗ или первой госпитализации по поводу утяжеления ХСН, составило 17 человек, для предотвращения госпитализации по поводу утяжеления ХСН – 9 человек.

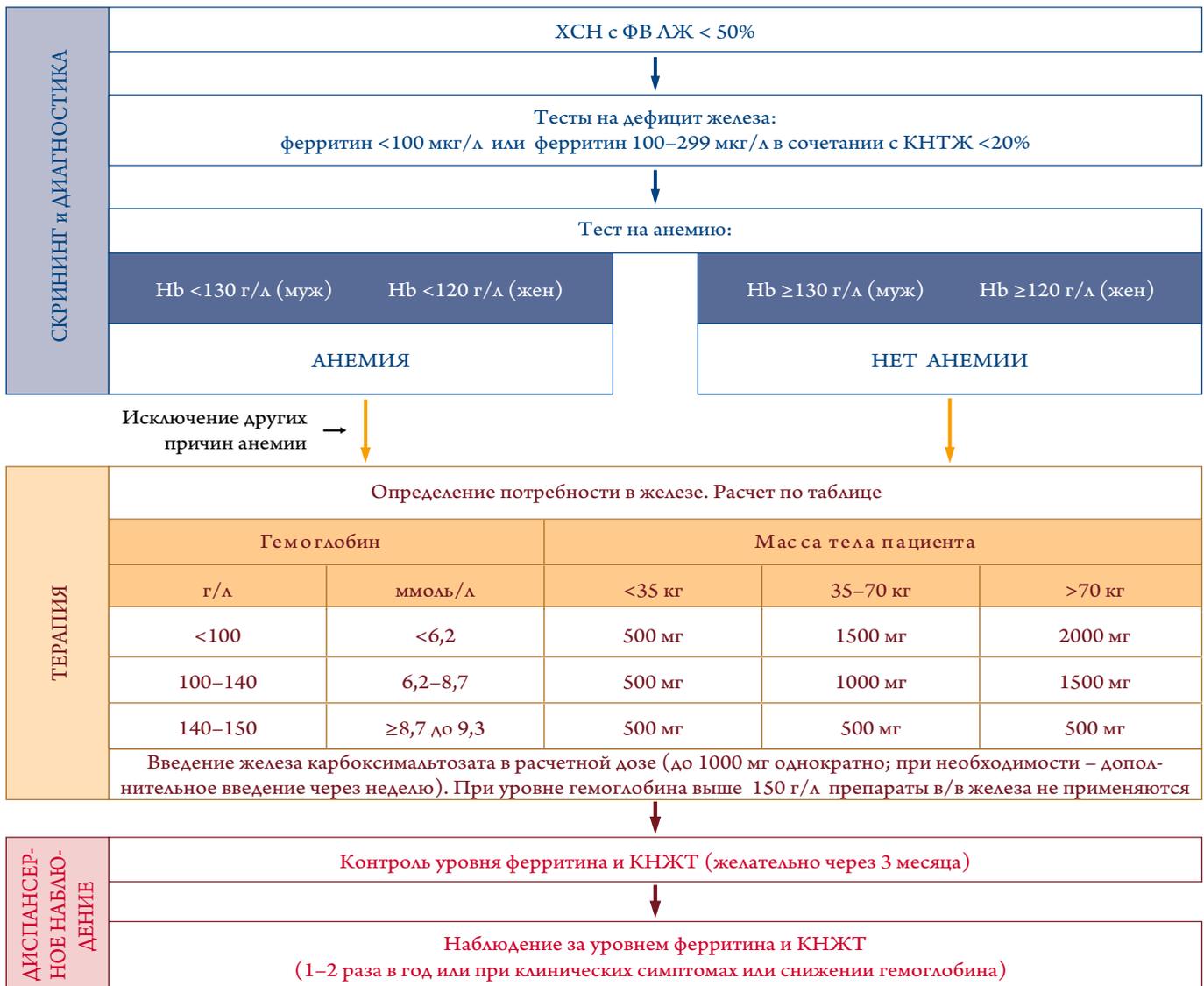
Рисунок 1. Госпитализации из-за ХСН в исследованиях VICTORIA, GALASIC HF, SOLOIST WHF и AFFIRM HF [14–16, 11]



Результаты анализа частоты развития неблагоприятных исходов до начала пандемии COVID-19 свидетельствовали о статистически значимом снижении как первичной конечной точки на 25%, так и описанных ранее дополнительных показателей («вторичных точек») (табл. 3).

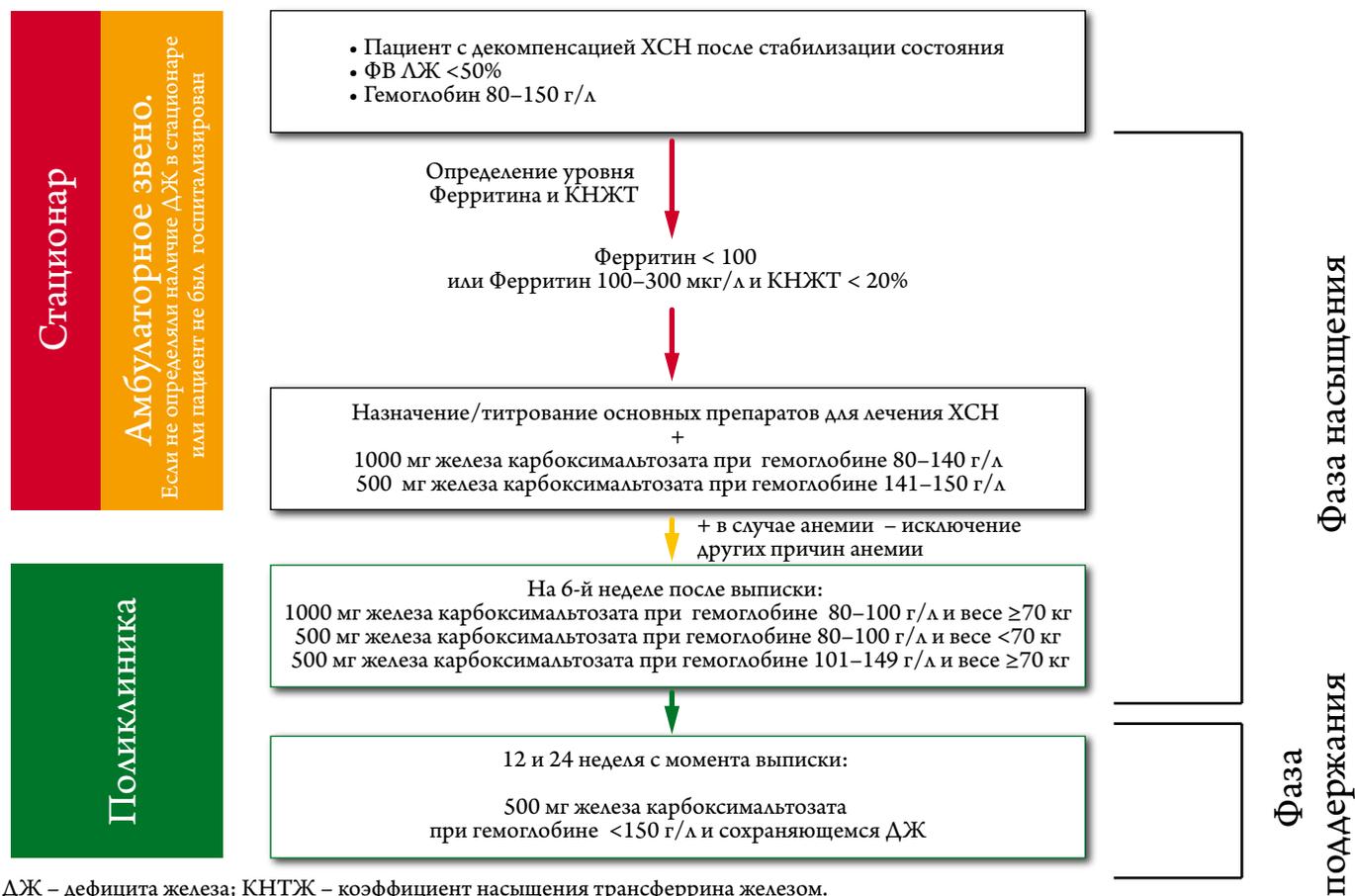
Исследование AFFIRM-AHF подтвердило возможность успешного применения внутривенного железа карбоксимальтозата при сравнительно простой схеме лечения, что выразилось в статистически значимом снижении риска госпитализации из-за ХСН у пациентов с сочетанием ХСН и ДЖ как с наличием, так и при отсутствии анемии. Специальный анализ позволил нивелировать влияние пандемии COVID-19 на достижение первичной конечной точки. Выявлено статистически значимое снижение общего числа госпитализаций вследствие деком-

Рисунок 2. Алгоритм принятия клинического решения о компенсации дефицита железа у пациентов со стабильной ХСН (модифицировано из [1])



ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; NYHA – New York Heart Association; КНЖЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; Нб – концентрация гемоглобина в крови.

Рисунок 3. Алгоритм принятия клинического решения о компенсации дефицита железа у пациентов с ХСН после эпизода декомпенсации



ДЖ – дефицита железа; КНЖТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

пенсации ХСН и классической комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и первая госпитализация из-за декомпенсации ХСН). Полученные данные по снижению первичной конечной точки в анализе, сделанном до начала пандемии COVID-19, с учетом результатов мета-анализа ранее проведенных работ по применению железа карбоксимальтозата позволяют уверенно говорить о возможности предотвращения госпитализации из-за ХСН у пациентов с сочетанием ДЖ и ХСН.

Одной из особенностей исследования AFFIRM-АНФ является то, что в нем изучались пациенты в уязвимую фазу лечения ХСН – пациенты включались во время эпизода декомпенсации ХСН сразу же после стабилизации состояния. Сравнение AFFIRM-АНФ с другими исследованиями, изучавшими препараты для лечения ХСН, применявшимися в уязвимую фазу, показывает, что снижение количества госпитализаций из-за декомпенсации ХСН на фоне применения железа карбоксимальтозата у пациентов, получавших терапию по поводу ХСН, сравнимо со снижением за счет применения ингибитора натрий глюкозного ко-транспортера 1-го и 2-го типов сотаглифлозина (исследование SOLOIST WHF) [14] и существенно более выражено, чем при применении стимулятора растворимой гуанилатциклазы верицигуата (исследование VICTORIA) [15] и се-

лективного активатора сердечного миозина омекамтив-карбила (GALACTIC HF) [16] (рис. 1). Следует отметить, что сравнение исследований по оценке эффектов препаратов, относящихся к разным классам, не совсем корректно. Очевидно, что у пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ при наличии дефицита железа показано назначение как ингибитора натрий глюкозного ко-транспортера (по рекомендациям Минздрава РФ – дапаглифлозина), так и препарата железа для коррекции дефицита железа. В настоящее время проводятся новые крупные РКИ, цель которых изучить возможность улучшения прогноза за счет применения железа карбоксимальтозата у пациентов с ХСН и ДЖ.

Говоря о практическом применении препаратов железа у пациентов с ХСН и ДЖ, можно выделить два сценария.

Первый сценарий – стабильный пациент с ФВ ЛЖ < 50%, имеющий клинику ХСН на фоне проводимой терапии. Такому пациенту целесообразно проведение скрининга наличия ДЖ. В случае отсутствия анемии и при уровне гемоглобина < 150 г/л такому пациенту целесообразно провести терапию железа карбоксимальтозатом по схеме, указанной на рисунке 2. В случае наличия анемии необходимо исключить причины анемии, связанные с кровопотерей и другими состояниями, а также це-

лесообразно рассмотреть применение железа карбоксимальтозата (рис. 2).

Второй сценарий – стабилизированный пациент с ФВЛЖ <50% после эпизода декомпенсации ХСН с гемоглобином <150 г/л. При этом пациент мог как быть госпитализирован, так и лечиться амбулаторно во время эпизода декомпенсации (рис. 3). В таком случае пациенту также целесообразно проведение скрининга ДЖ и при его наличии ведение по схеме на рисунке 3.

Заключение

Применение внутривенно железа карбоксимальтозата у пациентов с сочетанием ХСН с ФВЛЖ <50% и ДЖ, имеющих декомпенсацию ХСН, позволяет предотвращать последующие декомпенсации ХСН. У этой

категории пациентов целесообразен скрининг ДЖ и проведение терапии железа карбоксимальтозатом при наличии ДЖ. У стабильных пациентов с ХСН, имеющих ДЖ, внутривенное применение железа карбоксимальтозата улучшает качество жизни и уменьшает клинические проявления ХСН, в связи с чем скрининг ДЖ и применение данного препарата целесообразно рассмотреть у таких пациентов.

Совет экспертов проводился при финансовой поддержке компании Вифор Интернэшнл Инк. Представители компании не участвовали в создании и/или одобрении текста данного документа.

Статья поступила 25.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mareev V.Yu., Gilyarevskiy S.R., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A. et al. Position Paper. The role of iron deficiency in patients with chronic heart failure and current corrective approaches. *Kardiologiya*. 2020;60(1):99–106. [Russian: Мареев В.Ю., Гиляревский С.Р., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции. *Кардиология*. 2020;60(1):99–106]. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n961
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Ebner N, von Haehling S. Why is Iron Deficiency Recognised as an Important Comorbidity in Heart Failure? *Cardiac Failure Review*. 2019;5(3):173–5. DOI: 10.15420/cfr.2019.9.2
- 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
- Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC heart failure*. 2020;7(5):2007–11. DOI: 10.1002/ehf2.12797
- 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
- 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
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–66. DOI: 10.1001/jama.2017.5427
- Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
- Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
- Anker SD, Kirwan B-A, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis: Outcomes in iron-deficient heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):125–33. DOI: 10.1002/ejhf.823
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):105–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2025797