

Review

Deficitul de fier și anemia în insuficiența cardiacă

Ana Maria VLĂDĂREANU^{1,2}, Leonida GHERASIM³¹. Spitalul Universitar de Urgență București². Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București³. Academia Română**Autor corespondent:** Ana Maria Vlădăreanu – vladareanuanamaria@yahoo.com**Cuvinte cheie:** *anemie, deficit de fier, feriprivie, insuficiență cardiacă, corecție deficit fier, ferric carboxymaltoză, ferric derisomaltoză.***Abrevieri:** **ACE**- enzima de conversie a angiotensinei, **FE** – fracție de ejeție, **IC**- insuficiență cardiacă, **i.v.** – intravenos, **RFG** – rata de filtrare glomerulară, **MO** – măduvă osoasă.**Abstract**

Sindromul complex al insuficienței cardiace are fațete multiple, etiologice, patogenice, clinice și evolutive. În evoluția pe termen lung (clinică) se asociază cu multiple tipuri de comorbidități, care au impact pe morbiditate, calitatea vieții și mortalitate.

Deficitul de fier și anemia în insuficiența cardiacă (IC) a devenit un subiect major de cercetare complexă în ultimii 10-15 ani. Studiile epidemiologice au semnalat (demonstrat) că deficitul de fier se întâlnește la aprox. 50% din pacienții cu IC și FE redusă și că este independent asociat cu scăderea capacității funcționale, calitatea vieții și creșterea mortalității¹. La pacienții cu IC acută (sau decompensată acut) deficitul de fier s-ar întâlni până la 80%. Studiile au mai semnalat că deficitul de fier se poate însoți sau nu de anemie, iar administrarea unor preparate de fier i.v. corectează anemia, restabilește valorile sideremiei și ameliorează simptomele și capacitatea de efort la pacienții cu IC și FE redusă².

Homeostazia fierului

Dereglarea homeostaziei fierului este strâns legată de deficitul de fier și insuficiența cardiacă.

Fierul este un microelement esențial pentru structura și funcția celulelor, țesuturilor și este implicat în producerea de energie.

În organismul uman se găsesc 3-4 g de fier, majoritatea în mioglobina, măduva osoasă hematogenă, hemoglobină și în constituția enzimelor celulare. Fierul provine – în totalitate – prin absorbție în tubul digestiv (prin enterocit la nivel duodenal și jejunul proximal) și se integrează în procesul de hematopoeză. Homeostazia fierului este asigurată prin 3 procese interconectate: absorbție, fier utilizat

(în hematopoeză, la nivel celular pentru producerea de energie) și fier stocat (în ficat, splină).³ În homeostazia fierului intervine neesențial, pierderea de fier (în condiții fiziologice).

Patru elemente (markeri) sunt implicate și intercorelate în homeostazia fierului, nivelul fierului seric și în măduva osoasă: feritina, transferina și hepcidina⁴.

Valoarea normală a fierului seric este apreciată de < 13 μmol/L și este o variabilă multiplu dependentă.

Fierul absorbit prin enterocit este stocat în celule sub formă de feritină și poate ajunge în circulație cu ajutorul unei proteine transportoare.

Feritina este o proteină produsă la nivelul ficatului, măduvei osoase și splină. Structural este un complex între hidroxiferos și apoferritină. Are rol de stocare a fierului la nivel celular și eliberarea când este necesar. Feritina este astfel marker al depozitelor de fier și concentrația sa în plasmă, se corelează cu depozitul de fier⁴. Când nivelul plasmatic al fierului este scăzut, se eliberează fier din depozitele de feritină – prin intermediul feroportinei.

Feritina acționează și ca un reactant de fază acută și nivelul feritinei crește în procesele inflamatorii.

Transferina este o glicoproteină produsă în cea mai mare parte în ficat. Asigură legarea și transportul fierului și este singura sursă fiziologică de fier disponibil pentru metabolism. Gradul de saturare al transferinei (TSAT) reflectă biodisponibilitatea fierului.

Hepcidina este un hormon peptidic produs de ficat și macrofage și are un rol important în homeostazia fierului reglând absorbția fierului din tubul digestiv. Nivelul hepcidinei serice se corelează cu nivelul fierului plasmatic și feritinei. Fierul plasmatic crescut va crește secreția de hepcidină care, cu ajutorul feroportinei, duce la scăderea eliberării de fier din enterocite și țesutul reticuloendotelial. Când nivelul plasmatic al hepcidinei este foarte scăzut, se produce supraîncărcare cu fier (hemosideroză, hemocromatoză) datorită creșterii feroportinei care induce aflux de fier din celulele care îl stochează și crește absorbția de fier.

Feroportina activează ca un "exportator" major al fierului, transportând fierul absorbit din enterocite în circulație.

Definirea termenilor: anemia și deficitul de fier

Dereglarea homeostaziei fierului în una din componentele sale poate conduce la deficit de fier (frecvent) sau la exces de fier (hemocromatoză, hemosideroză). Deficitul de fier și efectele sale pe hematopoieză conduc relativ precoce la anemie. Deficitul de fier este un element major în evoluția insuficienței cardiace, iar anemia poate însoți sau nu deficitul de fier⁵.

Relația deficit de fier – anemie în insuficiența cardiacă, necesită definirea (acceptată) a termenilor.

Anemia este definită conform recomandărilor OMS și a societăților academice de specialitate – prin valorile hemoglobinei < 12 g Hb/dl – pentru femei și < 13 g Hb/dl pentru bărbați. În raport cu aceste valori, anemia poate avea grade diferite de severitate.

Deficitul de fier este definit printr-o formulă care include markeri funcționali: valori feritină < 100 μg/L sau valori feritină între 100-299 μg/dl și saturația transferinei < 20% (7). Formula ar avea sensibilitate de 80% și specificitate de 72% pentru detectarea deficitului de fier¹.

Formula actuală a fost aprobată prin consens și este inclusă în ghidurile de insuficiența cardiacă ACC/AHA, ESC - respectiv în 2020 și 2021^{5,6}.

Formula deficitului de fier recomandată și folosită în studii de insuficiență cardiacă ar avea unele limitări. Feritina, ca marker al depozitului de fier celular (funcțional) poate avea valori crescute în condiții de injurie celulară dar și în condiții inflamatorii; valori înalt crescute ale feritinei, folosit ca unic marker, ar masca deficitul de fier. A fost propusă o formulă alternativă: fier seric < 13 μmol/L și saturația transferică < 20% ar avea sensibilitate de 94% și specificitate de 88% pentru deficitul de fier. Într-un studiu de cohortă – 4426 pacienți cu insuficiență cardiacă – aplicarea formulei TSAT < 20% și Fe seric < 13 μmol/L s-a asociat, sub aspect prognostic, de creșterea riscului de mortalitate la 5 ani (21%)⁷.

Relațiile între deficitul de fier și prezența anemiei în insuficiența cardiacă nu sunt directe. Anemia nu poate fi utilizată ca screening pentru diagnosticul deficitului de fier; aprox. 1/3 din pacienții cu deficit de fier nu au anemie⁸.

Diagnosticul și cauzele (condițiile) care duc la deficit de fier și anemie în insuficiența cardiacă

Evaluarea deficitului de fier și anemiei în insuficiența cardiacă se efectuează inițial prin screening la grupele de lucru. Ghidul de diagnostic și tratament al IC acute și cronice, recomandă screening periodic pentru toți pacienții cu IC (recomandare I-C)⁶.

Diagnosticul deficitului de fier în IC se bazează pe teste simple: feritina serică și saturația transferinei (TSAT). Cercetarea fierului medular este necesară numai în cazuri speciale.

Diagnosticul anemiei se bazează pe un test rapid: dozarea hemoglobinei (valori scăzute). Prezența anemiei nu este un marker corect pentru identificarea deficitului de fier dar valori scăzute ale hemoglobinei pot fi determinate de deficitul de fier¹. Prezența anemiei la pacienții cu IC, necesită o evaluare, cu parametri multipli:

- Hemogramă completă (inclusiv pe lamă pentru indici eritrocitari, inclusiv reticulocite);
- Aprecierea feritinei serice și a saturației transferinei (STAS);
- Dozarea vitaminei B₁₂ și a foliaților serici;

- Markeri de inflamație (Prot C reactivă, feritina);
- Aprecierea funcției renale (BUN, creatinină, RFG).

Explorările biologice semnalate, împreună cu datele clinice, permit eliminarea altor tipuri de sindroame anemice posibile și în IC și care nu sunt legate de deficitul de fier.

Cauzele potențiale al deficitului de fier și anemie în IC sunt multiple dar în principal sunt aportul insuficient de fier (deficit nutrițional), depozitarea de fier (MO, ficat, splină etc) și pierderea de fier⁹.

- *Aportul nutrițional* de proteine, fier este un prim factor atât de deficit de fier cât și anemie. Deficitul nutrițional se accentuează cu progresia IC, până la pierdere ponderală severă și cașexie cardiacă. Aportul de proteine poate fi limitat de scăderea apetitului, staza digestivă. Hipoproteinemia, special nivelul albuminiei este un predictor independent de deficit de fier⁹.

- *Congestia venoasă* prezentă în IC dreapta se traduce la nivel digestiv, prin creșterea grosimii peretelui intestinal, scăderea absorbției de elemente nutritive – inclusiv fier – și malabsorbție.

- *Starea inflamatorie cronică* și creșterea citokinelor inflamatorii, interleukina 6 (IL-6, TNF- α) conduce la creșterea depozitelor de fier și realizează anemie de tip inflamator. Nivelul hepcidinei crește în stările inflamatorii și intervine în absorbția fierului¹⁰. Suma citokinelor inflamatorii influențează direct statusul fierului, independent de hepcidină și conduce la creșterea depozitelor de fier și anemie de tip inflamator¹¹.

- Pacienții cu IC clasele II-IV NYHA, primesc de regulă medicație optimă de tratament: inhibitori de angiotensină, betablocante, inhibitori de mineralocorticoizi și inhibitori SGLT2. Inhibitorii ACE ar bloca parțial eritropoeza, iar betablocantele ar induce inhibiția precursorilor eritroizi, condiții care conduc la perturbarea homeostaziei fierului. În plus, o parte din pacienții cu IC, necesită tratament anticoagulant (AVK, DOAC) sau/ și antiplachetare pentru prevenția tromboembolismului sistemic

(fibrilația atrială) sau a evenimentelor trombotice pe leziunile aterosclerotice “vulnerabile”. Dintre antiplachetare – în special aspirina poate crește riscul micro sângerărilor pe tubul digestiv, iar anticoagulantele orale și sângerări semnificative clinice digestive sau cerebrale⁹.

- *Disfuncția renală de grade diferite* este o condiție relativ frecventă la pacienții cu IC clasele III-IV NYHA. Vârsta înaintată sau/ și prezența diabetului zaharat pot agrava disfuncția renală. Bolnavii cu hemodializă cronică au sindrom inflamator care blochează fierul în MO, splină etc.

- *Pierderea de fier* prin sângerări nu trebuie subestimată la evaluarea deficitului de fier sau/ și anemiei, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și tratament farmacologic de lungă durată.

Consecințele deficitului de fier și anemiei la pacienții cu IC

Fierul este o componentă cheie a proteinelor structurale (celulare, tisulare) și un cofactor pentru activitatea enzimatică la nivel celular. *Fierul este esențial pentru funcția mitocondrială și respirația aerobă.* Cardiomiocitele conțin mai multe mitocondrii pentru a produce energia adecvată și devin astfel particular sensibile la depleția de fier și aportul de oxigen¹. În condiții experimentale s-a observat că deficitul de fier afectează contractilitatea miocardică prin scăderea funcției mitocondriale.

Deficitul de fier se asociază cu modificări subclinice la nivelul structurilor cardiace, remodelare adversă și disfuncție ventriculară. Modificări structurale similare se produc și la nivelul mușchilor scheletici prin reducere de substrat și generare de energie¹².

Deficitul de fier crește rezistența la eritropoetina și reduce hematopoeza. Celulele în diviziune rapidă (ex. celulele hematopoetice) și cele cu necesar înalt de energie (mitocondrii, miofibrile) devin vulnerabile prin reducerea aportului de oxigen și producere de energie (Figura 1).

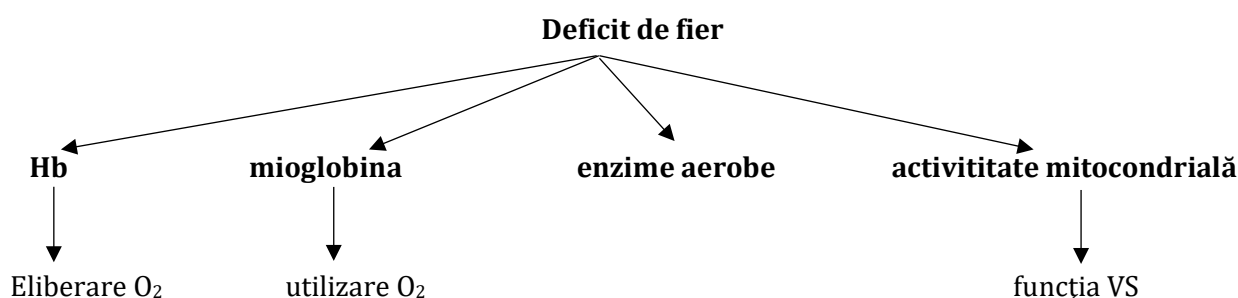


Figura 1. Efecte detrimental ale deficitului de fier pe multiple componente de utilizare O₂

În sinteză, deficitul de fier și anemia au efecte negative (deletere) în folosirea oxigenului la nivel celular și tisular¹²:

- Prezența anemiei (scăderea hemoglobinei) reduce transportul de O₂ și eliberarea la celule
- Deficitul de fier reduce enzimele aerobe și scade utilizarea oxigenului
- Deficitul de fier reduce activitatea mitocondrială, producerea de energie și subsecvent disfuncție cardiomiocitară.

Din punct de vedere clinic, deficitul de fier, asociat sau nu cu anemie, conduce la reducerea de energie la nivel cardiomiocitar, scăderea contractilității cardiace, agravarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă¹³.

Reducerea (corectarea) deficitului de fier și anemiei conduc la pacienții cu ICrEF la ameliorarea simptomelor, creșterea capacității funcționale, ameliorarea calității vieții și reducerea spitalizărilor și mortalitatea cardiovasculară? Sunt întrebări la care se poate răspunde după analiza studiilor care au folosit administrare de fier în insuficiența cardiacă.

Tratamentul deficitului de fier – anemie la pacienții cu insuficiență cardiacă

Incidența mare a deficitului de fier la pacienții cu IC (aprox. 50%) a condus la ideea tratamentului cu fier în IC. Obiectivul primar al tratamentului este repleția de fier și corectarea pe termen lung a deficitului de fier având în vedere persistența cauzelor necontrolabile ale deficitului în IC cronică. Corecția deficitului de fier poate corecta și anemia, când este prezentă, ambele condiții intervenind variabil la agravarea insuficienței cardiace.

În ICrEF tratamentul cu fier, se adaugă tratamentul farmacologic actual optim și bazat pe administrarea a “4 piloni”: IEC-A, betablocante, inhibitori de mineralocorticoizi și inhibitori SGLT2. Când este prezentă congestia, tratamentul cu diuretice devine obligatoriu⁶.

Numeroase cercetări, studii clinice randomizate, meta-analize, au urmărit efectele administrării de fier la pacienții cu ICrEF, pentru perioade variate de timp (luni, ani). Global, obiectivele urmărite se referă la eficiență și siguranță și în special, efectele administrării de fier asupra unor elemente, ca de exemplu:

- Scorul global funcțional
- Clasa NYHA a IC
- Valorile NT pro-BNP
- Capacitatea de efort și timpul de mers 6 min
- Spitalizare și respitalizarea pentru IC
- Calitatea vieții
- Mortalitatea cardiovasculară.

În studiile publicate au fost urmăriți mai puțin parametri hematologici după tratamentul de substituție a deficitului de fier.

Preparatele de fier utilizate în studii au fost (și sunt) preparatele orale sau preparatele de fier administrate i.v.

Fierul per os este prescris, de regulă, în anemia feriprivă, pentru o perioadă determinată (1-3 luni), în raport de corectarea anemiei și a deficitului de fier. Preparatele de fier mai frecvent utilizate sunt gluconatul feros, sulfatul feros, fumaratul feros.

Administrarea de fier per os la pacienții cu ICrEF și deficit de fier, poate corecta lent (1-3 luni), deficitul de fier și anemia. Compensarea cardiacă se poate realiza de asemenea lent.

La pacienții cu IC, absorbția fierului este limitată, datorită creșterii grosimii peretelui intestinal (prin congestie) și modificării nivelului hepcidinei¹¹. Creșterea citokinelor proinflamatorii contribuie la creșterea inadecvată a nivelului hepcidinei, care bolchează absorbția de fier¹¹. În plus, suplimentarea cu fier poate crește independent hepcidina care este hiperexpresată în IC.

În studiul IRONOUT, administrarea de fier per os în ICrEF și deficit de fier, a crescut modest saturația transferinei și a feritinei, dar fără creșterea capacității de efort a pacienților¹⁴.

În Ghidul 2021 ESC de insuficiență cardiacă, precum și în Ghidul 2022 ACC (AHA), administrarea de fier per os, nu este recomandată în deficitul de fier din ICrEF (recomandare clasa III), în absența unor dovezi semnificative de eficiență^{6,15}.

Introducerea preparatelor de fier cu administrare i.v. reprezintă un progres major în tratamentul ICrEF cu deficit de fier. Inițial a fost folosit Fier dextran dar efectele sale adverse – în special reacțiile anafilactice – au condus la renunțarea administrării sale în practică.

În prezent sunt folosite 3 produse de Fier pentru administrare i.v. fier: sucroza (doză 200 mg), ferric carboxymaltoză (FCM – doză 500-1.000 mg) și ferric derisomaltoză (FDM – doză < 2.000 mg)¹. *Cele mai multe studii clinice de eficiență și siguranță, s-au efectuat cu FCM la pacienții cu ICrEF și deficit de fier.*

Preparatele de fier pentru folosirea i.v., se deosebesc prin dozele administrate (inițial sau pentru tratament prelungit), durata administrării i.v. (minute – ore) și rezultatele pe corecția fierului și a insuficienței cardiace.

Folosirea preparatelor de fier cu administrare i.v. evită calea digestivă (absorbția fierului scăzută în

IC), realizează un efect mai rapid decât la administrarea per orală și în plus au o toleranță foarte bună și reacții adverse minime.

Dovezile privind eficiența și siguranța administrării de FCM la pacienții cu ICrEF și deficit de fier au fost aduse de numeroase studii clinice randomizate și de repetate meta-analize, care la analiza finală au adus rezultate în parte diferite.

Două studii inițiale FAIR-HF și CONFIRM^{2,16} au adus rezultate aproape similare. Studiul FAIR-HF randomizat (459 pacienți) a folosit o doză inițială de 200 mg FCM, eventual repetată la 4 săptămâni la pacienții cu ICrEF și deficit de fier. La 26 săptămâni, la aprox. 50% din pacienți s-a remarcat o ameliorare semnificativă. Ameliorarea scorului global de evaluare a pacientului a fost înregistrat la 28% versus placebo ($p < 0,001$). A fost consemnată îmbunătățirea clasei NYHA la 47% din pacienți și ameliorarea testului de mers 6 minute. Efectele administrării FCM au fost omogene atât la pacienții anemici cât și în absența anemiei².

În studiul CONFIRM-HF – studiu multicentric, randomizat cu 304 pacienți cu IC clasele III-IV, FE < 45% și creșterea NT pro-BNP, s-a folosit inițial doză mai mare 500-1.000 mg FCM, urmată de doză de întreținere de 500 mg la 12, 24, 36 săptămâni. Rezultatele au fost similare cu cele semnalate în studiul FAIR-HF, dar în plus a fost consemnată reducerea spitalizării pentru IC¹⁶.

O meta-analiză din 2018 publicată de Anker S.D și colab – promotori ai folosirii FCM în tratamentul ICrEF și deficitului de fier - a adus rezultate noi. Analiza rezultatelor la 839 pacienți, din care 504 randomizați cu FCM versus placebo a arătat ameliorarea simptomelor, capacității funcționale, calității vieții, dar și reducerea spitalizărilor recurente și a mortalității cardiovasculare¹⁷.

Studii mai recente, AFFIRM-HF, IRONMAN și HEART-FID (2022 și 2023) au cercetat eficiența și siguranța administrării de FCM în ICrEF, urmărindu-se obiective mai puternice (strong). Rezultatele au fost nuanțate, în parte diferite față de studiile mai vechi.

Studiul AFFIRM-HF a urmărit eficiența FCM (doza inițială 1.000 mg) la 1.132 pacienți spitalizați pentru IC acutizată. Obiectivul primar a fost spitalizarea pentru IC și mortalitatea cardiovasculară la 1 an.

Rezultatele pe obiectivul primar nu au fost diferite între grupul cu tratament FCM și placebo: prima spitalizare sau deces cardiovascular 32% la pacienții cu FCM și 39% pentru placebo (HR 0,29, $p < 0,03$). A fost semnalată de asemenea și

creșterea hemoglobinei cu 0,8 g/dl față de 0,3 g/dl în grupul placebo¹⁸.

Studiul IRONMAN – studiu prospectiv randomizat la 1.137 pacienți cu ICrEF și deficit de fier, s-a efectuat în condiții de ambulator. Doza inițială de fier a fost deriso maltoza aprox. 2.000 mg; perioada de urmărire 2,7 ani, obiectivul primar a fost similar celui din studiul AFFIRM.

Concluziile studiului sunt parțial diferite de cele semnalate în AFFIRM: pe reducerea spitalizării pentru IC și a mortalității cardiovasculare¹⁹.

Studiul HEART-FID – randomizat, dublu orb, a fost efectuat la pacienți cu ICrEF și deficit de fier, urmărindu-se 12 luni rezultatele între grupul cu FCM (1532 pacienți) și placebo (1533 pacienți). După 12 luni spitalizarea pentru IC a fost consemnată la 297 vs 332 pacienți și mortalitatea la 8,6% vs. 13,2% respectiv la grupele studiate. Autorii au precizat în concluzii – nu s-a găsit nici o diferență între grupul de pacienți tratați cu FCM versus placebo în ceea ce privește obiectivul compus: deces și spitalizare pentru IC²⁰.

O meta-analiză foarte recentă (2023) însumând 12 studii și 4.376 pacienți cu ICrEF, dintre care 45,3% au primit fier i.v. versus tratament standard, consemnează următoarele concluzii:

- Reinternarea pentru IC semnificativ mai mică la pacienții tratați cu fier i.v. (FCM) versus grupul martor – RR 0,73 $p = 0,026$
- Nicio diferență semnificativă pe mortalitatea globală și cardiovasculară – RR 0,88 $p = 0,15$
- Rata infecțiilor similară la ambele grupe ($p < 0,7$)²¹.

Concluzii

Rezultatele aparent diferite în studiile analizate pot avea explicații diferite privind loturile studiate, protocoalele studiilor, particularitățile specifice de grup, dar ajung la o concluzie comună: tratamentul cu fier i.v. (FCM) la pacienți cu ICrEF și deficit de fier, aduce ameliorarea simptomelor, a capacității funcționale, posibil ameliorarea NT pro BNP și revers remodelarea, reducerea primei spitalizări pentru IC sau respitalizare. Pentru reducerea mortalității cardiovasculare la pacienții tratați cu fier i.v. nu sunt dovezi suficiente pentru confirmare.

Ghidul 2021 ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, recomandă suplimentarea cu ferric carboxy maltoza (FCM) la pacienții cu IC simptomatică recent spitalizați – FE < 50% și deficit de fier – pentru a reduce riscul de spitalizare (clasa II a)⁶.

În același Ghid 2021 ESC, se recomandă screening periodic pentru evidențierea anemiei și a deficienței de fier, la toți pacienții cu IC (clasa I).

Agenții stimulatori ai eritropoezei, folosiți în tratamentul anemiei la pacienții cu insuficiență renală cronică dializați, au fost testați și la pacienții cu ICrEF, deficit de fier și anemie moderată (studiul RED-FER). Administrarea de darbepoetină (2278 pacienți randomizați) au avut efecte neutre pe supraviețuire și pe evoluția insuficienței cardiace.

Efectele adverse ale darbepoetinei au fost importante: creșterea ratei evenimentelor tromboembolice (13,5% vs. 10% $p < 0,009$) și creșterea riscului de Stroke ischemic²¹.

În prezent tratamentul anemiei cu stimulatori ai eritropoezei la pacienții cu ICrEF și deficit de fier a fost abandonat. În Ghidul 2021 ESC este prevăzută recomandarea clasa III/c⁶.

Bibliografie

1. **Beavers C. J., Ambrosy A. P., Butler J. et al.** "Iron deficiency in heart failure: a scientific statement from the Heart failure Society of America" – J Card Fail 2023, 29, 1059-1077.
2. **Anker S. D., Comin Colet J., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H. et al.** Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009 Dec 17;361(25):2436-48.
3. **Zhang A. S., Enns C. A.** "Molecular mechanisms of normal iron homeostasis" – Haematology Am Soc Hematol Educ Program 2009, 207-14.
4. **Finberg K. E.** "Regulation of Systemic Iron homeostasis" – Current Opinion Hematol 2013, 20: 208.
5. **Von Haehling S., Ebner N., Evertz R. et al.** "Iron deficiency in heart failure: an overview" – JACC Heart Fail 2019, 7: 36-46.
6. **McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al.** "2021 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure" – Eur Heart J 2021, 42: 3599-3726.
7. **Masini G., Graham F. J., Pellicori P. et al.** "Criteria for iron deficiency patients with heart failure" – JACC 2022, 79: 341-351.
8. **Graham F.J., Masini G., Pellicari P. et al.** "Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anemia in ambulatory patients with chronic heart failure" – Eur J Heart Fail 2022, 24: 807-17.
9. **Van der Wal H. H., Beverborg N. G., Dickstein K.** "Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduce estimated protein intake, fluid retention, inflammation and antiplatelet use" – Eur Heart J 2019, 40: 3616-21.
10. **Dick S.A., Epelman S.** "Chronic heart failure and inflammation" – Circ-Res 2016, 119: 157-176.
11. **Camaschella C., Nai A., Silvestri L.** "Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era" – Haematologica 2020, 105: 260.
12. **Martens P.** "The effect on iron deficiency on cardiac function and structure in heart failure with reduced ejection fraction" – Card Fail Rev 2022, Mar 16.
13. **Mullens W.** "Treating Iron Deficiency in heart failure" – N Engl J Med 2023, 389: 1041-1042.
14. **Lewis G. D., Malhotra R., Fernandez A. F. et al.** "Effect of oral repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced rejection fraction and iron deficiency (the IRONOUT-HF)" – JAMA 2017, 317: 1958-66.
15. **Heindenreich P. A., Bozkurt B., Aguilar D. et al.** "2022 American College of Cardiology/ American Heart Association/ American Heart Failure Society of America – Guideline for the management of Heart failure. Executive Summary" – J Card Fail 2022, 28: 810-30.
16. **Ponikowski P., van Veldhuisen D. J., 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: 657-668.
17. **Anker S. D., Bridget-Ann Kirwan, Dirk J. et al.** "Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisation and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis" – Eur J Heart Fail 2018, 20(1): 125-133.
18. **Ponikowski P., Kirwan B. A., Anker S. D., et al.** "Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure" – Lancet 2020, 396: 1895.
19. **Kalra P. R., Cleland J. C. F., Petrie M. C. et al.** "Intravenous ferric derisomaltose in heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN)" – Lancet 2022, 400: 2199.
20. **Hamza Mohammad, Sattor Y., Manasrah N. et al.** – "Meta-analysis of efficiency and safety of intravenous iron in patients with iron deficiency in heart failure with heart failure reduced ejection fraction" – Am J Cardiol 2023, 202: 119-130.
21. **Swedberg K, Young J.B, Anand I.S. et al.** "Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure" – N Engl J Med 2013, 368: 1210-19.