

Обоснование и дизайн открытого проспективного рандомизированного исследования эффективности терапии дефицита железа с использованием препаратов железа для внутривенного введения по сравнению с приемом пероральных препаратов железа с целью улучшения систолической функции левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда (OPERA-MI)

Хастиева Д. Р.¹, Малкова М. И.^{1,2}, Закирова Э. Б.², Закирова И. И.², Валеева И. Х.¹, Хасанов Н. Р.¹

Цель. Железо оказывает защитное воздействие на кардиомиоциты во время гипоксии, тогда как дефицит железа (ДЖ) напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека, нарушая митохондриальное дыхание, снижая их сократимость и расслабление. Рядом исследований было показано, что ДЖ является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом, однако влияние, оказываемое ДЖ и его коррекцией на сердечную мышцу, качество жизни и прогнозы пациентов с ДЖ и инфарктом миокарда (ИМ) до конца не установлены. Цель исследования — определить эффективность внутривенного введения железа карбоксималтозата (ЖКМ) по сравнению с пероральным приемом препарата железа (сульфатом железа) в отношении систолической функции левого желудочка (ЛЖ), оцениваемой с помощью эхокардиографии.

Материал и методы. Это открытое проспективное рандомизированное исследование, включающее 360 пациентов с наличием или отсутствием ДЖ, госпитализированных с острым ИМ. Пациенты с ДЖ будут рандомизированы (1:1) в группу коррекции ДЖ внутривенным введением ЖКМ и группу с пероральным применением сульфата железа. Лечение в группах будет начато во время госпитализации. Пациенты без ДЖ составят контрольную группу. Период наблюдения за пациентами составит 1 год. Первичная конечная точка — уменьшение суммарного индекса сократимости миокарда (ИСПМ) ЛЖ в группе ЖКМ по сравнению с группой сульфата железа. Основная вторичная конечная точка — составная конечная точка, включающая смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные ИМ и инсульт, госпитализацию по поводу декомпенсации сердечной недостаточности.

Заключение. Исследование OPERA-MI определит эффективность коррекции ДЖ при помощи внутривенного введения ЖКМ по сравнению с пероральным приемом сульфата железа в отношении влияния на ИСПМ ЛЖ, отражающий систолическую функцию ЛЖ.

Ключевые слова: дефицит железа, инфаркт миокарда, карбоксималтозат железа, систолическая функция левого желудочка, суммарный индекс сократимости миокарда левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; ²ГАУЗ Городская клиническая больница № 7, Казань, Россия.

Хастиева Д. Р.* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-5501-2178, Малкова М. И. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-1368-2915, Закирова Э. Б. — к.м.н., зам. главного врача по диагностике, ORCID: 0000-0002-6557-3817, Закирова И. И. — зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0003-1724-1815, Валеева И. Х. — д.б.н., с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-3707-6511, Хасанов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

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

ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — железа карбоксималтозат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ИСПМ — суммарный индекс сократимости миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОАК — общий анализ крови, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 22.03.2022

Рецензия получена 09.04.2022

Принята к публикации 11.05.2022



Для цитирования: Хастиева Д. Р., Малкова М. И., Закирова Э. Б., Закирова И. И., Валеева И. Х., Хасанов Н. Р. Обоснование и дизайн открытого проспективного рандомизированного исследования эффективности терапии дефицита железа с использованием препаратов железа для внутривенного введения по сравнению с приемом пероральных препаратов железа с целью улучшения систолической функции левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда (OPERA-MI). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):4961. doi:10.15829/1560-4071-2022-4961. EDN KBMJME

Rationale and design of the open-label, prospective, randomized study of the efficacy of intravenous versus oral iron deficiency therapy in improving left ventricular systolic function in patients with myocardial infarction (OPERA-MI)

Khastieva D. R.¹, Malkova M. I.^{1,2}, Zakirova E. B.², Zakirova I. I.², Valeeva I. Kh.¹, Khasanov N. R.¹

Aim. Iron has a protective effect on cardiomyocytes during hypoxia, while iron deficiency (ID) directly affects its function, disrupting mitochondrial respiration, reducing their contractility and relaxation. Some studies have shown that ID is a predictor of adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS). However, the impact of ID and its treatment, quality of life and prognosis of patients with ID and myocardial infarction (MI) has not been fully established. The study aim is to determine the effectiveness of intravenous ferric carboxymaltose (FCM) compared with oral iron (ferrous sulfate) in relation to left ventricular (LV) systolic function, assessed by echocardiography.

Material and methods. This open-label, prospective, randomized study includes 360 patients with or without ID who were hospitalized with acute myocardial infarction (MI). Patients with ID will be randomized (1:1) to intravenous FCM and oral ferrous sulfate therapy. Treatment in groups will be started at the time of hospitalization. Patients without ID will form the control group. The follow-up period for patients will be 1 year. The primary endpoint was a reduction in LV wall motion score index (WMSI) in the FCM group compared to the ferrous sulfate group. The key secondary endpoint is a composite endpoint of cardiovascular

death, non-fatal MI and stroke, and hospitalization for decompensated heart failure.

Conclusion. The OPERA-MI study will determine the effect of ID treatment with intravenous FCM compared with oral ferrous sulfate on WMSI, which reflects LV systolic function.

Keywords: iron deficiency, myocardial infarction, ferric carboxymaltose, left ventricular systolic function, wall motion score index.

¹Kazan State Medical University, Kazan; ²City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia.

Relationships and Activities: none.

Khastieva D. R.* ORCID: 0000-0002-5501-2178, Malkova M. I. ORCID: 0000-0002-1368-2915, Zakirova E. B. ORCID: 0000-0002-6557-3817, Zakirova I. I.

ORCID: 0000-0003-1724-1815, Valeeva I. H. ORCID: 0000-0003-3707-6511, Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763.

*Corresponding author:
dilyara_khastieva@mail.ru

Received: 22.03.2022 **Revision Received:** 09.04.2022 **Accepted:** 11.05.2022

For citation: Khastieva D. R., Malkova M. I., Zakirova E. B., Zakirova I. I., Valeeva I. Kh., Khasanov N. R. Rationale and design of the open-label, prospective, randomized study of the efficacy of intravenous versus oral iron deficiency therapy in improving left ventricular systolic function in patients with myocardial infarction (OPERA-MI). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4961. doi:10.15829/1560-4071-2022-4961. EDN KBMJME

Железо является важным микроэлементом, необходимым для основных клеточных процессов, а его гомеостаз строго регулируется. Железо необходимо для транспорта кислорода и его хранения, функционирования митохондрий, метаболизма скелетной мускулатуры и сердечной мышцы, синтеза и деградации белков, липидов и рибонуклеиновых кислот, а также функционирования иммунной и нервной систем [1]. Железо может оказывать защитное действие на мышечные клетки в период гипоксии. Было показано, что дефицит железа (ДЖ) на фоне гипоксии в большей степени снижает жизнеспособность сердечных и скелетных миоцитов по сравнению с избытком железа [2]. ДЖ также напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека и нарушает митохондриальное дыхание, снижая сократимость и ухудшая расслабление [3]. Было показано, что ДЖ, независимо от анемии, является важным предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН), ухудшая не только прогнозы, но и качество жизни данных пациентов [4-9].

В ходе недавних исследований установлено негативное влияние ДЖ на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), качество жизни и исходы пациентов, перенесших острый коронарный синдромом (ОКС) [10-14]. Однако эффекты применения препаратов железа при ДЖ у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) до конца не изучены.

Цель исследования: определить эффективность внутривенного введения железа карбоксимальтозата (ЖКМ) по сравнению с пероральным железом (сульфатом железа) в отношении систолической функции ЛЖ, оцениваемой с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ).

Гипотеза: внутривенное введение ЖКМ эффективнее по сравнению с пероральным железом способствует улучшению систолической функции ЛЖ у пациентов с ДЖ после ИМ, оцененной по суммарному индексу сократимости миокарда (ИСПМ) ЛЖ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Это открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование, включающее 360 пациентов с наличием или отсутствием ДЖ, госпитализированных по поводу ИМ в клиническую базу Казанского государственного медицинского университета — городскую клиническую больницу № 7 города Казани. Пациенты с ДЖ (n=240) будут распределены (1:1) случайным образом, методом блоковой рандомизации распределены в группу коррекции ДЖ внутривенным введением ЖКМ и группу перорального приема сульфата железа. Пациенты без ДЖ (n=120) составят контрольную группу (рис. 1). Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Регистрационный номер исследования ClinicalTrials.gov NCT05309499.

Популяция. В соответствии с протоколом, в исследование включаются мужчины и женщины старше 18 лет, госпитализированные с диагнозом острый ИМ, выставленным согласно IV универсальному определению ИМ (2018г) [15], с выявленными по результатам трансторакальной ЭхоКГ зонами акинезии и/или гипокинезии миокарда ЛЖ.

Критерии включения. Пациенты старше 18 лет, способные дать информированное добровольное согласие, госпитализированные с диагнозом острый ИМ, выставленным согласно IV универсальному определению ИМ (ESC, 2018г) [15], с явлениями акинезии и/или гипокинезии как минимум в двух соседних сегментах миокарда ЛЖ по результатам ЭхоКГ, полученные в течение 24 ч после ИМ, уровень гемоглобина >9,0 г/дл и <15,0 г/дл, уровень ферритина сыворотки <100 мкг/л или 100-299 мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТЖ) <20%.

Пациенты с уровнем гемоглобина >120 г/л для женщин и 130 г/л для мужчин и уровнем ферритина

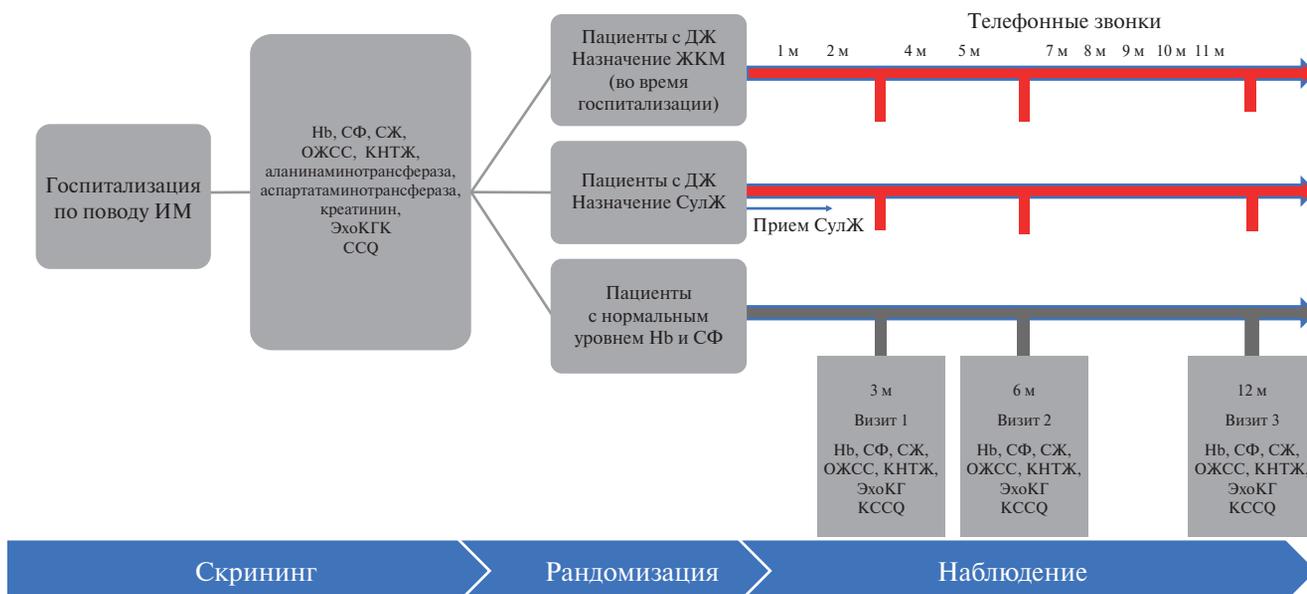


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — железа карбоксимальтозат, ИМ — инфаркт миокарда, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферина железа, ОАК — общий анализ крови, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, ОКС — острый коронарный синдром, СЖ — сывороточное железо, СулЖ — сульфат железа, СФ — сывороточный ферритин, ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, Нб — гемоглобин, КССС — Канзасский опросник больных кардиомиопатией, м — месяцы.

сыворотки >299 мкг/л или от 100-299 при КНТЖ 20% и более будут включены в группу контроля.

Критерии не включения/исключения. В исследование не включаются пациенты с реакциями гиперчувствительности на компоненты сульфата железа или ЖКМ; с приобретённым гемосидерозом или гемотрансфузией в анамнезе; пациенты, применявшие парентеральные препараты железа и/или стимуляторы эритропоэза за последние 3 мес.; пациенты с СН II-IV класса по Killip на скрининговом визите; с гемодиализом или перитонеальным диализом, проводимым на момент включения или планируемым в последующие 6 мес., или скоростью клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м²; с установленным заболеванием печени или активным гепатитом; с текущим или недавним (в предыдущие 3 года) злокачественным новообразованием, за исключением плоскоклеточного рака кожи, базальноклеточного рака и цервикальной интраэпителиальной неоплазии; с активным желудочно-кишечным кровотечением; беременные, кормящие женщины или женщины детородного возраста, не желающие использовать адекватные меры контрацепции во время исследования и в течение 5 дней после последней запланированной дозы исследуемого препарата; пациенты без возможности явиться на запланированные визиты, поддерживать связь в течение необходимого периода времени; пациенты с наличием противопоказаний к препаратам, используемым в исследовании, согласно локальным инструкциям по применению.

Определение ИМ. Диагноз ИМ выставляется согласно 4 универсальному определению ИМ, предполагающему нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99 перцентиль от верхней границы нормы) в сочетании с одним из следующих признаков: симптомы ишемии миокарда, вновь возникшие ишемические изменения на электрокардиограмме, появление патологического зубца Q на электрокардиограмме, выявление по данным ЭхоКГ новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии [15].

Определение ДЖ. ДЖ определяется как уровень ферритина <100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или от 100 до 299 мкг/л при КНТЖ <20% (функциональный ДЖ) [9].

Определение систолической функции ЛЖ. Систолическая функция будет оцениваться путем проведения ЭхоКГ с расчетом ИСПМ ЛЖ с использованием 16-ти сегментной модели [16].

Определение качества жизни. Качество жизни будет оценено с использованием Канзасского опросника больных кардиомиопатией (КССС) [17].

Скрининг. На этапе отбора в исследование пациенту, соответствующему критериям включения/исключения, описывается цель и задачи исследования, подробно разъясняются все риски и польза от участия. В случае согласия участвовать в исследовании, пациент подписывает 2 экземпляра информирован-

Таблица 1
Режим дозирования ЖКМ

Hb (г/л)	Вес пациента		
	<35 кг	35-70 кг	>70 кг
<100	500 мг	1500 мг	2000 мг
100-140	500 мг	1000 мг	1500 мг
>140	500 мг	500 мг	500 мг

Сокращение: Hb — гемоглобин.

ного согласия и получает один из них на руки, а также получает форму, содержащую информацию для участника исследования. Скрининг пациентов будет осуществляться в течение 24 ч после госпитализации по поводу ИМ и будет включать в себя: сбор анамнеза; физикальное исследование; проведение ЭхоКГ с оценкой ИСПМ ЛЖ; заполнение КССQ; проведение лабораторных обследований (сывороточное железо, ферритин, КНТЖ, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), общий анализ крови (ОАК), определение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина плазмы крови). Данные каждого участника заносятся в специально разработанные для каждого визита индивидуальные регистрационные карты пациента. Все пациенты во время скрининга и при последующем наблюдении будут получать базовую терапию, рекомендуемую для пациентов с ИМ [18].

Процедура рандомизации и режим дозирования препаратов. Пациенты с ДЖ будут распределены в группы ЖКМ и сульфата железа случайным образом с помощью блоковой рандомизации после скрининга. Доза ЖКМ будет рассчитана с учетом веса пациента и уровня гемоглобина, выявленного на скрининге (табл. 1). Вся доза препарата будет введена пациенту во время госпитализации согласно инструкции по применению. Сульфат железа будет назначен во время госпитализации в дозе 100 мг 2 раза/сут., продолжительность приема составит 2 мес. Последующая коррекция ДЖ во время повторных визитов не предусматривается.

Конечные точки. Первичная конечная точка — любое уменьшение ИСПМ ЛЖ через 12 мес. Вторичная конечная точка — составная конечная точка, включающая смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные ИМ и инсульт, госпитализацию по поводу декомпенсации СН.

Наблюдение за пациентами. Проспективная часть предполагает наблюдение за пациентами в течение 12 мес. с помощью телефонных звонков ежемесячно для оценки вторичных конечных точек и личными повторными визитами через 3, 6 и 12 мес. после выписки из стационара. Во время визитов будут проведены следующие процедуры: ЭхоКГ с оценкой ИСПМ ЛЖ, заполнение КССQ, определение уровня ферритина, сывороточного желе-

за, ОЖСС, КНТЖ и ОАК. В течение наблюдения будут оцениваться первичная и вторичная конечная точки в рандомизированных группах и группе контроля. Планируемые сроки включения в исследование: до декабря 2023г.

Статистический анализ. Расчет размера выборки исходит из ожидаемой частоты возникновения первичной конечной точки (p) 10%, при надежности вывода 95%, $t=1,96$, максимальной ошибке $\Delta=5\%$. Ежегодно в клинику, в которой будет проводиться набор участников, поступает ~1 тыс. пациентов с ИМ. Расчет производился по формуле:

$$n = \frac{N \times t^2 \times p \times q}{N \times \Delta^2 + t^2 \times p \times q}$$

Статистическая обработка данных будет проводиться с использованием стандартных методов описательной статистики. Категориальные переменные будут представлены в сводных таблицах количества и процентной доли участников в каждой категории по соответствующему параметру. Непрерывные переменные будут проверены на нормальное распределение и представлены их средние значение или медиана, стандартное отклонение или первый и третий квартили, а также минимальное и максимальное значения. Будут оценены клиничко-лабораторные ассоциации, а также ассоциации с исходами (построение кривых выживаемости Каплана-Мейера в подгруппах). Показатель $p < 0,05$ будет считаться значимым.

Текущий статус исследования. В настоящее время начат набор пациентов в исследование.

Обсуждение

Ранее железодефицитные состояния рассматривались исключительно совместно с анемией. Однако после того, как стало понятно, что снижение уровня гемоглобина является конечным результатом длительного процесса истощения запасов железа в организме, исследователи стали обращать внимание на проблему латентного ДЖ, под которым понимают истощение его транспортных и органных запасов при сохраняющихся еще в нормальных пределах показателей красной крови [19]. ДЖ встречается вдвое чаще, чем железодефицитная анемия и, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, от скрытого ДЖ страдает около одной трети населения Земли [20]. Распространенность ДЖ у пациентов с ОКС достигает 60% [10].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов для диагностики ДЖ предлагается совместное измерение и оценка концентрации ферритина в сыворотке и КНТЖ. Согласно рекомендациям, ДЖ определяется при уровне ферритина < 100 мкг/л (абсолютный ДЖ), от 100 до 299 мкг/л при КНТЖ $< 20\%$ (функциональный ДЖ) [9].

Рядом крупных исследований было показано, что ДЖ, независимо от анемии, является важным предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с СН, влияя на их прогнозы и качество жизни. Установлено, что коррекция ДЖ внутривенными препаратами железа улучшает прогноз и качество жизни данных пациентов [6-8, 10], что отражено в Европейских рекомендациях по лечению больных с СН. В качестве внутривенного препарата рекомендовано применение ЖКМ [9]. Стоит отметить, что в данных исследованиях распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), в частности пациентов с ИМ, достигала 61% [4-8]. Однако, несмотря на достаточно высокую распространённость [10-12], роль ДЖ в прогнозе пациентов с ИБС до конца не установлена.

Согласно проведенным исследованиям, пациенты с ОКС и анемией подвержены более высокому риску дополнительных осложнений, чем пациенты без анемии [14]. Наиболее частой причиной анемии у пациентов с ОКС является ДЖ [14], распространенность которого достигает 60% [10].

ДЖ отрицательно влияет на прогнозы пациентов с ОКС, увеличивая риск возникновения ИМ, сердечно-сосудистой смерти как во время госпитализации, так и при более длительном наблюдении [12, 21]. В свою очередь, в исследовании Cosentino N, et al. (2019) были продемонстрированы лучшие результаты госпитализации у пациентов с ИМ и повышенным уровнем железа [11].

ДЖ влияет на качество жизни и функциональную способность пациентов с ОКС. В исследовании Мегоño О, et al. (2016) пациенты с ДЖ достигали меньшей дистанции в тесте 6-мин ходьбы, показывали худшие результаты тредмил-теста, а также демонстрировали снижение качества жизни через 30 дней после ОКС по сравнению с пациентами без ДЖ [10]. Кроме того, даже после рассмотре-

ния традиционных факторов риска, уровень железа в организме оказался прогностически значимым в отношении функции ЛЖ, определявшейся по фракции выброса (ФВ) ЛЖ через 6 мес. после первичной ангиопластики у пациентов с ИМ [14]. Пациенты с ОКС и уровнем ферритина ниже 100 нг/мл изначально и через 30 дней после коронарного события имели более низкую ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами с уровнем ферритина >100 нг/мл [13]. Однако данные о более долгосрочном влиянии ДЖ на ФВ ЛЖ у пациентов с ОКС не обобщались.

Нет достаточного количества данных и о влиянии применения препаратов железа при ОКС в сочетании с ДЖ. Мы нашли только одно исследование, изучавшее лечение ДЖ пероральными препаратами железа на фоне ИБС. По данным Белоусовой Н. С. и др. (2011г), применение препаратов железа вместе с базисной терапией ИБС при ДЖ влияло на процессы ремоделирования миокарда, способствуя значимому уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ, увеличению толерантности к физической нагрузке у пациентов после перенесенного ИМ [22]. Однако на сегодняшний день нет других данных о влиянии коррекции ДЖ на систолическую функцию ЛЖ, качество жизни и прогнозы пациентов с ДЖ и ИМ.

Заключение

OPERA-MI является первым исследованием, направленным на изучение влияния применения ЖКМ по сравнению с сульфатом железа на систолическую функцию ЛЖ и исходы в течение 12 мес. у пациентов с ИМ.

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

Литература/References

- Orlov YuP, Govorova NV, Lukach VN, et al. Iron metabolism in conditions of infection. Review. *Annals of critical care*. 2020;1:90-9. (In Russ.) Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н. и др. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;1:90-9. doi:10.21320/1818-474X-2020-1-90-99.
- Dziegala M, Kasztura M, Kobak K, et al. Influence of the availability of iron during hypoxia on the genes associated with apoptotic activity and local iron metabolism in rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 skeletal myocytes. *Molecular medicine reports*. 2016;14:3969-77. doi:10.3892/mmr.2016.5705.
- Hoes MF, Beverborg NG, Kijlstra JD, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20:910-9. doi:10.1002/ehf.1154.
- 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.
- Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013;165(4):575-82.e3. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.017.
- Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
- van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der MP, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
- McDonagh ThA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Meroño O, Cladellas M, Núria Ribas-Barquet N, et al. Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an Acute Coronary Syndrome. *Revista española de cardiología (English ed.)* 2017;70:363-70. doi:10.1016/j.rec.2016.10.004.

11. Cosentino N, Campodonico J, Pontone G, et al. Iron deficiency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2020;300:14-9. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.083.
12. Zeller T, Waldeyer Ch, Ojeda F, et al. Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomolecules*. 20;8(3):60. doi:10.3390/biom8030060.
13. Paeres AE, Marcos-Alberca P, Rueda-Linares A, et al. Iron deficiency and heart failure go hand in hand, but what about iron deficiency and acute coronary syndrome in an ageing population? The iron paradox. *European heart journal* 2018;39:704-4. doi:10.1093/eurheartj/ehy563.P3478.
14. Huang CH, Chang CC, Kuo CL, et al. Serum Iron Concentration, but Not Hemoglobin, Correlates with TIMI Risk Score and 6-Month Left Ventricular Performance after Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *PLOS ONE*. 2014;9(8):e104495. doi:10.1371/journal.pone.0104495.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
17. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: A new health status measure for heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000;35:1245-55. doi:10.1016/S0735-1097(00)00531-3.
18. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
19. Núñez J, Sanchis J, Bayés-Genis A. Iron status measurement in routine heart failure assessment: a call for action: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):123-4. doi:10.1002/ejhf.967.
20. World Health Organization. *Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control*. Geneva: World Health Organization. 2017. p. 83. ISBN: 9789241513067.
21. Gonzalez-D'Gregorio J, Miñana G, Núñez J, et al. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomarkers in medicine*. 2018;12:987-99. doi:10.2217/bmm-2018-0021.
22. Belousova NS, Frolova LV, Chernogoryuk GE, Tyukalova LI. Effect of ferrotherapy on course of ischemic heart disease associated with mild iron deficiency in men. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(4):457-62. (In Russ.) Белоусова Н.С., Фролова Л.В., Черногорюк Г.Э., Тюкалова Л.И. Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железodefитом легкой степени у мужчин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(4):457-62. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-4-457-462.