Внутривенное восполнение дефицита железа при сердечной недостаточности: зонтичный обзор систематических обзоров и метаанализов

8 октября 2026 • Li Q., Zhou Y.

ЗОНТИЧНЫЙ ОБЗОР · FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE · 18 ОБЗОРОВ

18 обзоров опираются на 23 исследования

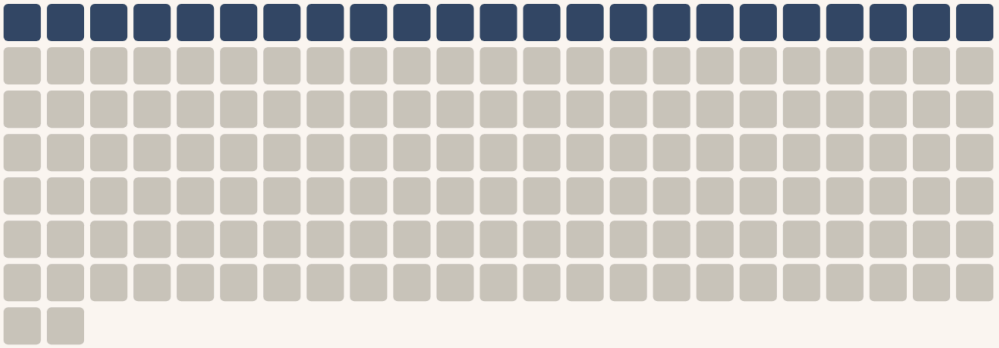
Внутривенное железо при сердечной недостаточности может снижать госпитализации. Выживаемость не доказана.

ОДИН КВАДРАТ = ОДНО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РКИ В ОБЗОРЕ

23
разных РКИ (верхний ряд)

163
использования в 18 обзорах

скорректированная площадь покрытия **35,81%**: очень высокое перекрытие



ДОСТОВЕРНОСТЬ: 1 СЕГМЕНТ ОЧЕНЬ НИЗКАЯ, 2 НИЗКАЯ, 3 УМЕРЕННАЯ

Госпитализации в целом	возможное снижение
Общее число и повторные госпитализации	благоприятное направление
Госпитализация по СН + сердечно-сосудистая смерть	в пользу железа
Первая госпитализация	эффект неопределён
Сердечно-сосудистая смертность	эффект неопределён
Смертность от всех причин	преимущество не установлено
6-минутная ходьба, KCCQ, ФВ ЛЖ	результаты расходятся
Серьёзные нежелательные явления	явного роста нет

Данные в основном при сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Доверие по AMSTAR2 к семи обзорам низкое, к одиннадцати критически низкое.

ОРИГИНАЛ

Intravenous iron supplementation in heart failure and iron deficiency: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses

Тип статьи: систематический обзор
Опубликовано: 8 октября 2026 г.
DOI: 10.3389/fcvm.2026.1902879

Редактор: Дэвид Хескет Робертс, Ливерпульский университет, Великобритания.

Рецензенты: Бамбанг Двипутра, Национальный сердечно-сосудистый центр «Харапан Кита», Индонезия; Сюй Чжан, Хэнаньская академия наук, Китай.

Поступила: 8 июня 2026 г.
После доработки: 12 сентября 2026 г.
Принята: 14 сентября 2026 г.
Опубликована: 8 октября 2026 г.

Как цитировать: Li Q and Zhou Y (2026). Внутривенное восполнение дефицита железа при сердечной недостаточности: зонтичный обзор систематических обзоров и метаанализов. Front. Cardiovasc. Med. 13:1902879. doi: 10.3389/fcvm.2026.1902879

Авторские права: См. оригинал.

Аннотация

Обоснование. Дефицит железа часто встречается у пациентов с сердечной недостаточностью. Он связан не только с анемией, но и с непереносимостью физической нагрузки, ухудшением состояния здоровья и повторными госпитализациями. Внутривенное введение препаратов железа оценивалось в рандомизированных исследованиях и многочисленных систематических обзорах, однако выводы обзоров не полностью согласуются между собой, особенно в отношении смертности и функциональных исходов. Поэтому мы проанализировали имеющиеся доказательства на уровне обзоров, уделив особое внимание методологическому качеству и многократному использованию одних и тех же первичных исследований.

Методы. Поиск в PubMed, Embase, Web of Science, Кокрейновской библиотеке, CNKI и Wanfang охватывал период с января 2016 г. по 31 марта 2026 г. Критериям включения соответствовали систематические обзоры и метаанализы, в которых оценивали применение препаратов железа у пациентов с сердечной недостаточностью и дефицитом железа. Обзоры, включавшие различные препараты железа, рассматривали только в тех случаях, когда исходы внутривенной терапии были представлены отдельно либо внутривенное введение препаратов железа было преобладающим изучаемым вмешательством. Качество обзоров оценивали с помощью AMSTAR2. Перекрытие первичных исследований изучали с помощью показателя скорректированной площади покрытия (CCA), а достоверность доказательств оценивали по системе GRADE.

Результаты. Выявлено 45 обзоров, соответствовавших критериям включения; 18 репрезентативных обзоров включены в подробный синтез данных. В совокупности доступных доказательств наиболее устойчивая связь внутривенного введения препаратов железа выявлена со снижением числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, в том числе повторных госпитализаций, и частоты комбинированных конечных точек, объединяющих госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смерть. Рандомизированные доказательства были получены преимущественно в популяциях со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); в некоторых исследованиях критерии включения распространялись и на диапазон умеренно сниженной фракции выброса. Доказательства в отношении сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин оставались противоречивыми. Результаты в отношении функциональных возможностей и

состояния здоровья в целом были благоприятными, однако оставались неопределёнными из-за гетерогенности и очень низкой достоверности доказательств; влияние на функцию сердца также оставалось неопределённым. Явного увеличения частоты серьёзных нежелательных явлений при внутривенной терапии препаратами железа не выявлено, хотя достоверность доказательств безопасности оставалась ограниченной. По AMSTAR2 доверие к результатам с учётом методологического качества было низким в семи обзорах и критически низким в одиннадцати. Доказательная база включала 23 уникальных рандомизированных контролируемых исследования, которые в общей сложности были включены в обзоры 163 раза; CCA составила 35,81%, что указывает на существенную избыточность доказательств в репрезентативных обзорах, включённых в количественный синтез. Достоверность доказательств по GRADE была умеренной для госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в целом; низкой — для общего числа/числа повторных госпитализаций, комбинированных исходов «госпитализация — сердечно-сосудистая смерть», смертности от всех причин и серьёзных нежелательных явлений; очень низкой — для первой госпитализации, сердечно-сосудистой смертности, функциональных исходов и функции сердца.

Выводы. Имеющиеся доказательства на уровне обзоров, полученные преимущественно в популяциях со сниженной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ, указывают на возможное снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Это потенциальное преимущество следует интерпретировать с учётом популяций пациентов, клинических условий и препаратов железа, изученных в крупных рандомизированных исследованиях. Уверенность в клинических выводах по-прежнему ограничивают существенное перекрытие первичных исследований, выраженные методологические недостатки опубликованных обзоров и несогласованность определений исходов. Доказательства в отношении снижения смертности, функционального статуса и структурного ремоделирования сердца остаются неопределёнными и требуют осторожной интерпретации.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дефицит железа, железа карбоксимальтозат, железа деризомальтозат, внутривенное введение препаратов железа, зонтичный обзор, метаанализ, GRADE.

Введение

Дефицит железа выявляют примерно у одной трети — половины пациентов с сердечной недостаточностью. Даже при отсутствии анемии он сохраняет клиническую значимость и связан с прогнозом.[1–3] Помимо своей классической роли в синтезе гемоглобина, железо служит важнейшим кофактором митохондриального дыхания, окислительных процессов и выработки клеточной энергии. Поэтому истощение клеточных запасов железа при сердечной недостаточности непосредственно связано с нарушением функции скелетных мышц, ухудшением биоэнергетики миокарда и последующим снижением функциональных возможностей.[4–7] Клинически эти изменения проявляются ухудшением состояния здоровья, большей выраженностью симптомов, повторными госпитализациями и повышенным риском неблагоприятных исходов.[2, 8–10] По этой причине современные рекомендации по сердечной недостаточности предусматривают оценку обеспеченности железом и внутривенное восполнение его дефицита у отдельных пациентов с подтверждённым дефицитом железа, однако эти рекомендации относятся к определённым фенотипам, а не ко всему спектру сердечной недостаточности.[11–14] В рекомендациях AHA/ACC/HFSA 2022 г. внутривенное восполнение дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) и дефицитом железа, с анемией или без неё, имеет класс рекомендации IIa ввиду возможного улучшения функционального статуса и качества жизни. В целевом обновлении рекомендаций ESC 2023 г. внутривенное введение препаратов железа рекомендуется пациентам с симптомной СНнФВ или сердечной

недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса (СНунФВ) и дефицитом железа для уменьшения симптомов сердечной недостаточности и улучшения качества жизни (класс I, уровень доказательности A); при этом для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности у таких пациентов следует рассмотреть применение железа карбоксимальтозата или железа деризомальтозата (класс IIa, уровень доказательности A). Следовательно, интерпретация доказательств в отношении внутривенного введения препаратов железа требует обязательного учёта ФВ ЛЖ, фенотипа сердечной недостаточности и клинических условий, а не простого распространения выводов на всех пациентов с сердечной недостаточностью.

За последние два десятилетия доказательная база внутривенной терапии препаратами железа при сердечной недостаточности постепенно расширялась. Ранние работы, включая FERRIC-HF и исследования железа (III) гидроксида сахарозного комплекса, указывали на возможность улучшения переносимости физической нагрузки, уменьшения симптомов и улучшения отдельных биомаркеров после лечения у пациентов с сердечной недостаточностью и дефицитом железа.[15–17] Впоследствии наиболее часто изучаемым препаратом стал железа карбоксимальтозат. В FAIR-HF, CONFIRM-HF и EFFECT-HF сообщалось об улучшении исходов, оцениваемых пациентами, и функциональных возможностей, а также о дополнительном сигнале в пользу уменьшения числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.[18–20]

Хотя недавние исследования, ориентированные на клинические исходы, отчасти прояснили терапевтическую роль внутривенного введения препаратов железа, они также выявили нюансы его клинической интерпретации. В частности, такие исследования, как AFFIRM-AHF, IRONMAN, HEART-FID и FAIR-HF2, предоставили доказательства возможного снижения числа госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью, при восполнении дефицита железа, однако не установили однозначного преимущества в отношении выживаемости.[21–24] Эти расхождения в значительной мере объясняются различиями между исследованиями по популяциям, конкретным препаратам железа, критериям конечных точек и срокам наблюдения. Примечательно, что, хотя железа карбоксимальтозат остаётся наиболее изученным препаратом, накопление клинических данных о железа деризомальтозате расширило арсенал терапии, одновременно усложнив объединение данных в метаанализах.[47] По мере увеличения числа клинических исследований появилось множество систематических обзоров, обобщающих терапевтические эффекты препаратов железа при сердечной недостаточности. Хотя эти обзоры охватывают разнообразные клинические и значимые для пациентов конечные точки, на их объединённые оценки нередко влияют существенные различия в критериях отбора исследований, статистических моделях и определениях активного лечения.[25–29] Некоторые обзоры были посвящены исключительно железа карбоксимальтозату, тогда как в других объединялись данные о нескольких препаратах для внутривенного введения либо сравнивались стратегии внутривенного и перорального применения железа.[30–34]

Несмотря на стремительный рост числа вторичных публикаций, синтез этой доказательной базы остаётся сложным: опубликованные обзоры нередко осложняются перекрытием первичных исследований и несогласованностью определений исходов, категорий лечения и подгрупп пациентов. Поэтому кажущееся на первый взгляд обнадёживающим согласие между метаанализами зачастую отражает многократное суммирование одних и тех же рандомизированных исследований, а не наличие действительно надёжной независимой совокупности доказательств. Чтобы учесть эту избыточность доказательств и уточнить истинный терапевтический сигнал, мы выполнили зонтичный обзор систематических обзоров и метаанализов внутривенной терапии препаратами железа у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим дефицитом железа. Помимо обобщения клинической эффективности по ключевым направлениям — госпитализации, смертность, функциональные возможности, качество жизни, работа сердца и безопасность — мы тщательно оценили методологическое качество обзоров с помощью AMSTAR2, количественно определили избыточность первичных исследований с помощью

ССА и оценили общую достоверность доказательств по системе GRADE.

Методы

Дизайн и стандарты представления результатов

В этом зонтичном обзоре обобщены доказательства из систематических обзоров и метаанализов, в которых оценивали применение препаратов железа у взрослых с сердечной недостаточностью и дефицитом железа. Выявление исследований, скрининг, оценка соответствия критериям включения и представление результатов проводились в соответствии с положением PRISMA 2020.[35] Единицей включения был систематический обзор или метаанализ, а не отдельное исследование. Данные о первичных рандомизированных исследованиях извлекали для оценки перекрытия между обзорами и понимания того, насколько одни и те же доказательства повторно вносят вклад в результаты, однако повторный анализ на уровне пациентов не проводили.

К подходящим популяциям относили взрослых с сердечной недостаточностью и дефицитом железа. Сердечную недостаточность принимали в соответствии с определениями, использованными в исходных систематических обзорах, включая клинический диагноз на основании установленных критериев рекомендаций, документированные фенотипы по ФВ ЛЖ — сниженная, умеренно сниженная или сохранённая фракция выброса, если они были указаны, — либо другие валидированные клинические классификации. Дефицит железа принимали в соответствии с критериями включённых обзоров; чаще всего его определяли как уровень ферритина сыворотки <100 мкг/л либо уровень ферритина 100–299 мкг/л при насыщении трансферрина железом <20%. Подходящие вмешательства преимущественно включали препараты железа для внутривенного введения: железа карбоксимальтозат, железа деризомальтозат, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс и другие железоуглеводные комплексы для внутривенного введения. Обзоры различных стратегий применения железа считали подходящими, если внутривенное введение было основным изучаемым вмешательством либо исходы, относящиеся к внутривенной терапии, представлялись отдельно. Исследования пероральных препаратов железа не рассматривали как основные доказательства эффективности внутривенной терапии, но сохраняли, если они входили в более широкие обзоры применения железа, чтобы предоставить контекстную информацию о различиях между путями введения. В качестве сравнения использовались плацебо, обычная помощь или стандартная помощь. Интерес представляли следующие исходы: госпитализация по поводу сердечной недостаточности, общее число или число повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, первая госпитализация по поводу сердечной недостаточности, комбинированные конечные точки, объединяющие госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смерть, сердечно-сосудистая смертность, смертность от всех причин, дистанция 6-минутной ходьбы (6MWD), баллы по Канзасскому опроснику для больных с кардиомиопатией (KCCQ), функциональный класс по NYHA, ФВ ЛЖ, пиковое потребление кислорода, серьёзные нежелательные явления и любые нежелательные явления. Исследования только перорального железа без сравнения с внутривенным введением не соответствовали критериям основной оценки эффективности.

Исходы разделили на клинические, функциональные, оцениваемые пациентами, характеризующие функцию сердца и безопасность. Клинические исходы включали госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, повторные госпитализации или их общее число, комбинированные конечные точки «госпитализация — сердечно-сосудистая смерть», сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин. К функциональным исходам и исходам, оцениваемым пациентами, относили 6MWD, функциональный класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, пиковое потребление кислорода и баллы по Канзасскому опроснику для больных с кардиомиопатией. Исходы, характеризующие функцию сердца, включали ФВ ЛЖ, а исходы безопасности — серьёзные и любые нежелательные явления.

Мы не ограничивали этот обзор исходами смертности. При сердечной недостаточности

дефицит железа и терапия препаратами железа могут иметь значение для нескольких аспектов ведения пациентов, включая госпитализации, выраженность симптомов, переносимость физической нагрузки, состояние здоровья и безопасность.[12, 13, 36] Сосредоточение на одной конечной точке не позволило бы в полной мере отразить спектр исходов, изученных в недавних рандомизированных исследованиях.

Ещё одной проблемой было перекрытие исследований. Многие опубликованные обзоры основывались на относительно небольшом наборе ключевых исследований. Поэтому мы включили в дизайн обзора оценку перекрытия, чтобы согласие между обзорами можно было интерпретировать с учётом объёма общих для них доказательств первичных исследований.[37, 38]

Регистрация протокола

Этот зонтичный обзор проводился в соответствии с положением PRISMA 2020. Протокол не был проспективно зарегистрирован в PROSPERO или другом общедоступном реестре. Методология была разработана в соответствии с общепринятыми принципами зонтичных обзоров, включая заранее определённые критерии включения, методологическую оценку, оценку перекрытия и оценку достоверности доказательств по отдельным исходам.[48]

Стратегия поиска и критерии включения

Мы выполнили поиск в PubMed, Embase, Web of Science, Кокрейновской библиотеке, CNKI и Wanfang. Поиск охватывал публикации с января 2016 г. по 31 марта 2026 г., чтобы включить современные систематические обзоры и метаанализы, подготовленные после увеличения числа крупных рандомизированных исследований внутривенной терапии препаратами железа при сердечной недостаточности. Последний поиск проведён 31 марта 2026 г.

В поисковых стратегиях сочетали термины контролируемого словаря и свободного текста, относящиеся к сердечной недостаточности, дефициту железа, внутривенному введению железа, железа карбоксимальтозату, железа деризомальтозату, железа (III) гидроксиду сахарозному комплексу, применению препаратов железа, систематическим обзорам и метаанализам. Синтаксис поиска адаптировали к требованиям индексирования каждой базы данных. Полные стратегии поиска для всех баз представлены в дополнительной таблице 4.

Языковых ограничений не применяли. До скрининга заголовков и аннотаций дублирующиеся записи удаляли с помощью программы управления библиографическими ссылками. Подробные стратегии поиска, термины для отдельных баз данных и процедуры скрининга представлены в дополнительных материалах.

Критериям включения соответствовали систематические обзоры с количественным синтезом данных, в том числе традиционные метаанализы, сетевые метаанализы и метаанализы подгрупп. В них должно было оцениваться применение препаратов железа у взрослых с сердечной недостаточностью и дефицитом железа. Для включения обзор также должен был представлять хотя бы один исход, значимый для настоящего зонтичного обзора: клинические или функциональные исходы, исходы, оцениваемые пациентами, показатели функции сердца, биомаркеры либо исходы безопасности.

Обзоры исключали, если они были посвящены популяциям без сердечной недостаточности, оценивали вмешательства, не связанные с применением препаратов железа, изучали анемию при отсутствии как сердечной недостаточности, так и дефицита железа, либо обсуждали только механистические связи или связи с биомаркерами без результатов лечения. Также исключали несистематические источники доказательств: протоколы, повествовательные обзоры и обзоры предметного поля, рекомендации, редакционные статьи, письма, комментарии, материалы конференций, описания клинических случаев, исследования на животных и мнения экспертов. Кроме того, исключали метаанализы индивидуальных данных пациентов, объединённые анализы, выполненные не в рамках систематического обзора, и объединённые анализы данных на уровне исследований, поскольку единицей включения был систематический обзор или метаанализ.

При наличии нескольких версий обзора сохраняли наиболее полную публикацию. Решение основывалось на полноте описания методологии, доступности данных об исходах, описании

включённых исследований и ясности сведений о популяции и вмешательстве. Тезисы конференций не включали, поскольку они не содержали достаточной информации для оценки методологического качества, построения карты перекрытия или оценки достоверности доказательств.

Отбор исследований

До скрининга удаляли дублирующиеся записи. Заголовки и аннотации проверяли на соответствие заранее определённым критериям включения; потенциально подходящие публикации оценивали по полному тексту. Если полнотекстовые PDF-файлы были недоступны, соответствие критериям оценивали по альтернативным источникам, включая аннотации, записи PubMed Central, библиографические базы данных, веб-страницы издательств и другие доступные источники. Публикации не исключали только потому, что не удалось получить PDF-файл для скачивания. Два автора независимо участвовали в отборе исследований и извлечении данных. QL выполнял основной скрининг, извлечение данных, методологическую оценку и синтез доказательств, тогда как YZ независимо перепроверял решения о соответствии критериям и извлечённую информацию, проверял методологические оценки и критически оценивал определение достоверности доказательств и интерпретацию результатов. Любые разногласия разрешали путём обсуждения и достижения согласия.

Приоритетный отбор репрезентативных обзоров

Хотя 45 систематических обзоров и метаанализов соответствовали заранее определённым критериям включения, многие из них включали одни и те же рандомизированные контролируемые исследования и рассматривали клинические вопросы, в значительной мере совпадавшие между собой. Поэтому непосредственный синтез всех подходящих обзоров с одинаковой подробностью создавал бы риск дублирования доказательств и искусственного завышения кажущегося объёма доказательной базы. Чтобы уменьшить повторный вклад одних и тех же доказательств, для подробной методологической оценки, оценки перекрытия, оценки по GRADE и синтеза доказательств приоритетно отобрали 18 репрезентативных обзоров. Остальные 27 подходящих обзоров сохранили для описания более широкого контекста доказательств на уровне обзоров и оценки согласованности выводов.

Приоритетный отбор основывался на заранее определённых иерархических критериях. Во-первых, предпочтение отдавали обзорам, наиболее точно соответствовавшим заранее установленной схеме «популяция — вмешательство — сравнение — исход» (PICO). Во-вторых, приоритет имели обзоры с ясными количественными оценками по отдельным исходам, пригодными для извлечения. В-третьих, при наличии перекрытия предпочтение отдавали обзорам, включавшим современные рандомизированные контролируемые исследования, в том числе новые ключевые исследования. В-четвёртых, среди в остальном сопоставимых обзоров выбирали те, которые обеспечивали более широкий охват доказательств при меньшем дублировании.

Если сходным критериям соответствовали несколько обзоров, выбирали обзор с наиболее полным и интерпретируемым синтезом доказательств. Полноту описания методологии учитывали только для обеспечения прозрачности и воспроизводимости оценки, а не как показатель качества обзора или эффекта лечения. Доверие к результатам с учётом методологического качества по AMSTAR2 не использовали как критерий отбора; благоприятные или неблагоприятные результаты также не определяли приоритет обзора. Процесс приоритетного отбора и обоснования для отдельных обзоров, не получивших приоритета, представлены в дополнительной таблице 5. По вкладу в зонтичный обзор обзоры классифицировали как включённые в количественный синтез, в синтез данных по отдельным исходам либо как доказательства для контекстуальной интерпретации.

Извлечение данных

Для каждого включённого обзора извлекали данные о характеристиках публикации, методологии обзора, исследуемых популяциях, вмешательствах, вариантах сравнения, исходах и основных результатах. Извлекаемые переменные

включали первого автора, год публикации, журнал, тип обзора, число включённых исследований и рандомизированных контролируемых исследований, общее число участников, характеристики вмешательства и сравнения, длительность наблюдения при наличии, показатели исходов, оценки эффектов, статистические показатели гетерогенности, методы оценки риска систематической ошибки, оценку публикационного смещения, финансирование и конфликты интересов. Дополнительно обобщали сведения о фенотипе сердечной недостаточности, критериях включения по ФВ ЛЖ и клинических условиях — острое состояние либо хроническая или стабильная сердечная недостаточность — из включённых обзоров и лежащих в их основе ключевых рандомизированных исследований, если эти сведения были чётко представлены; это позволяло интерпретировать применимость доказательств к другим популяциям. Извлечение данных преимущественно основывалось на основном тексте, таблицах, дополнительных материалах и лесовидных диаграммах. Информацию из аннотаций использовали только при отсутствии или неполноте полнотекстовых данных. Второй автор сверял извлечённые данные с исходными обзорами; расхождения разрешали путём обсуждения и достижения согласия.

Для повышения согласованности данных между обзорами число участников фиксировали как общее число, а размеры отдельных подгрупп при необходимости документировали отдельно. Типы обзоров классифицировали как метаанализ, систематический обзор и метаанализ, сетевой метаанализ либо метаанализ подгрупп. Вмешательства классифицировали как внутривенное введение препаратов железа, применение железа карбоксимальтозата, железа деризомальтозата, пероральных препаратов железа либо различных препаратов железа.

Для исходов, представленных в нескольких обзорах, предпочтение отдавали оценкам, наиболее точно соответствовавшим заранее определённым определениям исходов. Исходы повторных событий извлекали отдельно от исходов первых событий всякий раз, когда такое различие было указано. Если в одном обзоре было несколько оценок одного и того же исхода, выбирали основной результат, обозначенный авторами обзора, а дополнительные анализы фиксировали отдельно. Такой подход был направлен на минимизацию ошибок классификации разных исходов, таких как первая госпитализация, повторная госпитализация, общее число госпитализаций и комбинированные конечные точки «госпитализация — смертность». Репрезентативные оценки выбирали по заранее определённым критериям, включая соответствие заранее установленным определениям исходов, клиническую интерпретируемость, включение современных рандомизированных доказательств и предотвращение дублирующего представления перекрывающихся доказательств.

Оценка методологического качества

Методологическое качество включённых обзоров оценивали с помощью AMSTAR2.[39] Каждый обзор оценивали по 16 пунктам AMSTAR2 с акцентом на критически важные домены, предусмотренные этим инструментом. В соответствии с рекомендациями AMSTAR2 общее доверие к результатам классифицировали как высокое, умеренное, низкое или критически низкое. Оценки AMSTAR2 использовали для характеристики качества доказательств, полученных из обзоров, и не преобразовывали в числовые баллы.

Оценка перекрытия

Для оценки перекрытия между обзорами выявили все первичные рандомизированные исследования, включённые в репрезентативные обзоры, и внесли их в матрицу цитирования. Если разные обзоры использовали разные названия одного и того же исследования, названия унифицировали. Полученную матрицу использовали для определения степени опоры обзоров на общие первичные доказательства.

Перекрытие количественно оценивали с помощью CCA, рассчитываемой как (Nr − Ns)/[(Nc × Ns) − Ns], где Nc — число обзоров, Ns — число уникальных первичных исследований, а Nr — общее число включений исследований в матрицу.[37, 38] Значения CCA интерпретировали по установленным порогам для незначительного, умеренного, высокого и очень высокого перекрытия.

CCA рассчитывали для 18 репрезентативных обзоров, включённых в количественный синтез. Следовательно, эта оценка отражает избыточность

в приоритетно отобранной совокупности доказательств, а не перекрытие между всеми 45 подходящими обзорами. Анализ перекрытия не использовали как критерий отбора репрезентативных обзоров; его проводили после приоритетного отбора для характеристики степени избыточности среди обзоров, вносящих вклад в основной синтез.

Достоверность доказательств

Для оценки достоверности доказательств по каждому исходу использовали GRADE.[40] Доказательства из рандомизированных контролируемых исследований исходно считали высокодостоверными и снижали их достоверность с учётом риска систематической ошибки, несогласованности, косвенности, неточности и публикационного смещения.

В этом зонтичном обзоре доверие к результатам с учётом методологического качества по AMSTAR2 и достоверность доказательств по GRADE рассматривали как взаимодополняющие, но разные оценки. AMSTAR2 оценивает методологическую строгость систематических обзоров, тогда как GRADE оценивает достоверность доказательств, относящихся к отдельным клиническим исходам. Поэтому низкое доверие по AMSTAR2 не приводило автоматически к снижению достоверности всех исходов до низкой или очень низкой. Вместо этого ограничения по AMSTAR2 учитывали при интерпретации общего контекста доказательств.

Для исходов с согласующимися между обзорами эффектами, поддержкой со стороны более крупных рандомизированных исследований, приемлемой точностью и клинически согласованными результатами достоверность сохраняли, если домены GRADE не давали оснований для дальнейшего снижения. Напротив, достоверность снижали, если на оценки влияли существенная гетерогенность, непрямые сравнения, неточность, небольшое число исследований либо опасения относительно публикационного смещения.

Итоговую достоверность классифицировали как высокую, умеренную, низкую или очень низкую. Оценку достоверности проводили для госпитализации по поводу сердечной недостаточности, общего числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности, комбинированного исхода «госпитализация по поводу сердечной недостаточности плюс сердечно-сосудистая смерть», сердечно-сосудистой смертности, смертности от всех причин, 6MWD, KCCQ, ФВ ЛЖ и серьёзных нежелательных явлений.

Карта доказательств

Мы также построили карту доказательств, чтобы нагляднее представить результаты по разным исходам. Карта одновременно обобщала два аспекта: направление эффекта и достоверность доказательств. Исходы группировали по категориям «благоприятный эффект», «отсутствие явного эффекта», «неопределённый эффект» или «потенциально неблагоприятный эффект». Достоверность классифицировали с помощью GRADE. Мы также включили информацию об объёме доступных доказательств, поскольку благоприятное направление эффекта легче интерпретировать, когда оно поддерживается менее скудной доказательной базой.

Если число участников для конкретного исхода не было указано, в качестве приближённого показателя использовали наиболее близкое доступное число участников на уровне обзора и документировали это решение.

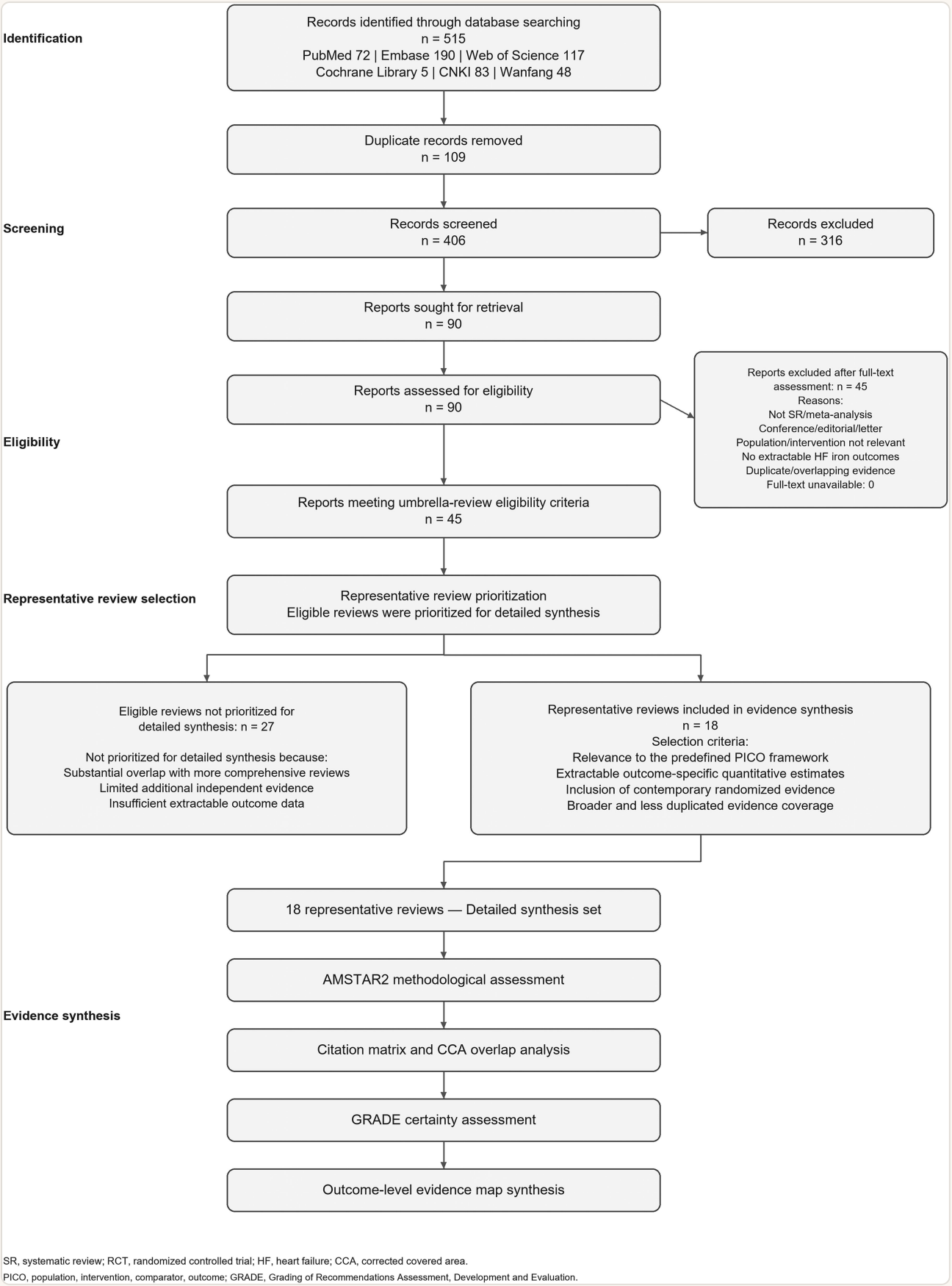
Результаты

Результаты поиска и отбор обзоров

Поиск в базах данных выявил 515 записей: 72 в PubMed, 190 в Embase, 117 в Web of Science, 5 в Кокрейновской библиотеке, 83 в CNKI и 48 в Wanfang. После удаления 109 дублирующихся записей 406 записей прошли скрининг по заголовкам и аннотациям. Из них 316 исключили, а 90 публикаций оценили на соответствие критериям включения. Сорок пять систематических обзоров и метаанализов соответствовали заранее определённым критериям.

Поскольку несколько подходящих обзоров рассматривали сходные клинические вопросы при существенном перекрытии популяций рандомизированных исследований, применили

заранее определённую стратегию приоритетного отбора репрезентативных обзоров для подробной методологической оценки, оценки перекрытия, оценки по GRADE и синтеза доказательств. Восемнадцать репрезентативных обзоров выбрали на основании прозрачности описания методологии, наличия данных об исходах, пригодных для извлечения, соответствия схеме PICO, актуальности доказательств и минимизации избыточного синтеза. Остальные подходящие обзоры сохранили в составе общей доказательной базы, но не включили в подробный синтез, поскольку они предоставляли лишь ограниченный объём дополнительной независимой информации по сравнению с приоритетно отобранными обзорами. Процесс отбора представлен на блок-схеме PRISMA 2020 (рис. 1).



- **Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2020 для зонтичного обзора.** Отбор исследований проводили в соответствии с положением PRISMA 2020.

Выявление. При поиске в базах данных выявлено 515 записей: PubMed — 72; Embase — 190; Web of Science — 117; Кокрейновская библиотека — 5; CNKI — 83; Wanfang — 48. Удалено дублирующихся записей: n = 109.

Скрининг. Проверено записей: n = 406. Исключено записей: n = 316. Публикации, которые пытались получить: n = 90.

Соответствие критериям включения. Оценено публикаций: n = 90. Исключено после оценки полного текста: n = 45. Причины: публикация не является систематическим обзором/метаанализом; материал конференции/редакционная статья/письмо; неподходящая популяция/вмешательство; отсутствие пригодных для извлечения данных об исходах применения железа при сердечной недостаточности; дублирующиеся/перекрывающиеся доказательства. Публикаций с недоступным полным текстом: 0. Публикации, соответствующие критериям включения зонтичного обзора: n = 45.

Отбор репрезентативных обзоров. Подходящие обзоры приоритетно отбирали для подробного синтеза. Подходящие обзоры, не отобранные для подробного синтеза: n = 27. Причины отсутствия приоритета: существенное перекрытие с более полными обзорами; ограниченный объём дополнительных независимых доказательств; недостаток данных об исходах, пригодных для извлечения. Репрезентативные обзоры, включённые в синтез доказательств: n = 18. Критерии отбора: соответствие заранее определённой схеме PICO; количественные оценки по отдельным исходам, пригодные для извлечения; включение современных рандомизированных доказательств; широкий охват доказательств при меньшем дублировании.

Синтез доказательств. 18 репрезентативных обзоров — совокупность для подробного синтеза → методологическая оценка по AMSTAR2 → матрица цитирования и анализ перекрытия с помощью CCA → оценка достоверности по GRADE → синтез карты доказательств по отдельным исходам.

SR — систематический обзор; RCT (РКИ) — рандомизированное контролируемое исследование; HF (СН) — сердечная недостаточность; CCA — скорректированная площадь покрытия; PICO — популяция, вмешательство, сравнение, исход; GRADE — система оценки, разработки и экспертизы рекомендаций.

Характеристики включённых обзоров

Восемнадцать репрезентативных обзоров были опубликованы в период с 2016 по 2026 г. Большинство представляли собой систематические обзоры с метаанализом; также включены один сетевой метаанализ и один метаанализ подгрупп. Число включённых исследований варьировало от 4 до 14, и большинство обзоров преимущественно обобщали рандомизированные контролируемые исследования. В таблице 1 представлены характеристики включённых обзоров: популяция, вмешательство, сравнение, исходы и уровень доверия по AMSTAR2.

В большинстве репрезентативных обзоров оценивалась внутривенная терапия препаратами железа, особенно железа карбоксимальтозатом. Некоторые обзоры включали различные препараты железа или сравнения с пероральными препаратами; их интерпретировали преимущественно как доказательства для контекстуальной оценки, поскольку основной клинический вопрос настоящего зонтичного обзора касался внутривенной терапии препаратами железа. Обзоры различных стратегий сохраняли, если внутривенное введение было преобладающим вмешательством либо исходы внутривенной терапии были представлены отдельно. Более поздние обзоры включали современные исследования AFFIRM-AHF, IRONMAN, HEART-FID и FAIR-HF2, что привело к большему акценту на госпитализациях, комбинированных клинических конечных точках и смертности.

Доверие к результатам с учётом методологического качества по AMSTAR2

Доверие к результатам включённых обзоров с учётом методологического качества в целом было ограниченным. По AMSTAR2 семь обзоров получили низкую оценку доверия, а одиннадцать — критически низкую. Ни один обзор не достиг умеренного или высокого уровня доверия.

Наиболее частые методологические ограничения включали отсутствие проспективно зарегистрированных протоколов, неполное представление исключённых полнотекстовых исследований с указанием причин, недостаточное применение независимых дублирующих процедур отбора исследований или извлечения данных, ограниченный учёт оценки риска систематической ошибки при интерпретации результатов и неполную оценку публикационного смещения.

Перекрытие первичных рандомизированных исследований

Восемнадцать репрезентативных обзоров включали 23 уникальных рандомизированных контролируемых исследования. В матрице цитирования эти первичные исследования встречались 163 раза, в результате чего CCA составила 35,81%, что указывает на существенное перекрытие между репрезентативными обзорами, включёнными в количественный синтез.

К часто повторно используемым исследованиям относились преимущественно исследования внутривенного введения препаратов железа: FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF, AFFIRM-AHF, IRONMAN, HEART-FID, FAIR-HF2, FERRIC-HF, Myocardial-IRON[52] и IRON-CRT,[50] а также более ранние исследования железа (III) гидроксида сахарозного комплекса. IRONOUT-HF было выявлено в некоторых обзорах различных стратегий применения железа и сохранено только для характеристики перекрытия; его не рассматривали как доказательство при интерпретации эффективности внутривенного введения железа. До расчёта названия исследований и их альтернативные обозначения унифицировали. Итоговые параметры перекрытия составили Nc = 18, Ns = 23 и Nr = 163. Матрица перекрытия цитирования представлена на рис. 2.

Фенотипы сердечной недостаточности, представленные в рандомизированной доказательной базе

Рандомизированные доказательства, лежащие в основе включённых обзоров, были получены преимущественно у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ; в нескольких современных исследованиях критерии включения распространялись и на диапазон умеренно сниженной фракции выброса. Исследования стабильной хронической сердечной недостаточности, такие как FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF, FERRIC-HF, IRONMAN, HEART-FID, FAIR-HF2, Myocardial-IRON и IRON-CRT, преимущественно включали пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, хотя в некоторых применялись пороги включения, охватывавшие диапазон, который в современной классификации соответствует умеренно сниженной ФВ. В AFFIRM-AHF оценивали пациентов после стабилизации состояния вслед за госпитализацией по поводу острой сердечной недостаточности и использовали более широкий порог включения по ФВ ЛЖ — менее 50%; таким образом, исследование представляло популяцию после острого эпизода, не ограниченную строго сниженной фракцией выброса. В доказательную базу также внесли вклад небольшие ранние исследования железа (III) гидроксида сахарозного комплекса, однако в обзорах они описывались менее последовательно. Доказательства, полученные непосредственно в популяциях с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ), были ограниченными. Следовательно, доказательства на уровне обзоров не следует считать отражающими весь спектр фенотипов сердечной недостаточности.

Поскольку остальные 27 подходящих обзоров не были включены в количественный синтез из-за ограниченного объёма дополнительной независимой информации, CCA интерпретировали как показатель перекрытия внутри синтезированной доказательной базы, а не всей совокупности подходящих обзоров.

Анализ чувствительности направления доказательств по всем подходящим обзорам

Проведена качественная оценка согласованности путём сравнения выводов 18 приоритетно отобранных обзоров с выводами остальных 27 подходящих обзоров. Общее направление доказательств совпадало: внутривенное введение препаратов железа в целом было связано со снижением числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, тогда как влияние на смертность и функциональные исходы оставалось неопределённым. Ни в одном из дополнительных подходящих обзоров не выявлено результатов, которые могли бы существенно изменить направление или интерпретацию основных выводов.

Закрашенные ячейки обозначают включение соответствующего рандомизированного контролируемого исследования в каждый систематический обзор. Для количественной оценки перекрытия между обзорами использовали скорректированную площадь покрытия (CCA). Матрица включает только 18 репрезентативных обзоров, отобранных для подробного синтеза.

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности

Результаты на уровне обзоров в отношении госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в целом согласованно указывали на благоприятную связь с внутривенной терапией препаратами железа, хотя величина клинической пользы варьировала в зависимости от конкретного определения конечной точки и использованного авторами статистического подхода. Для соблюдения клинической и методологической строгости мы анализировали эти результаты по трём отдельным оцениваемым эффектам: первая госпитализация, отражающая время до первого клинического ухудшения; общее число или число повторных госпитализаций, отражающие общее бремя заболевания; комбинированные клинические конечные точки, объединяющие госпитализацию и сердечно-сосудистую смертность. Для первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности клинический сигнал в целом был благоприятным, но демонстрировал некоторую статистическую вариабельность между обзорами. Graham и соавт. сообщили о снижении риска первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности: относительный риск 0,83 (95% ДИ 0,71–0,97). Martens и соавт. сообщили о благоприятном эффекте в отношении общего числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности: отношение частот 0,81 (95% ДИ 0,74–0,89). Другие обзоры, в том числе Vukadinović и соавт., Rangwala и соавт., Shalabi и соавт. и Ahmed и соавт., также показали благоприятное направление эффектов для исходов, связанных с госпитализацией.

Таблица 1. Характеристики репрезентативных систематических обзоров, включённых в зонтичный обзор.

Автор / год	Дизайн обзора	Популяция	Вмешательство	Контроль	Включённые исследования	Размер выборки	Основные исходы	Дата поиска	Доверие к результатам по AMSTAR2	Категория вмешательства с применением железа	Вклад в зонтичный обзор
Abu-Dayyeh 2023	Сетевой метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Различные препараты железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	5 РКИ	Не указано	6MWD; KCCQ	Не указано	Критически низкое	Различные препараты железа для внутривенного введения	Синтез данных по отдельным исходам
Vukadinovic 2023	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа; 3 258 участников в анализе чувствительности	Различные препараты железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	2 основных исследования; 7 РКИ в анализе чувствительности	2 250	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин	Не указано	Низкое	Различные стратегии применения препаратов железа (извлечены данные об исходах при внутривенном введении)	Доказательства для контекстуальной интерпретации
Graham 2023 [27]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Внутривенное введение препаратов железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	10 РКИ	3 373	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин	Не указано	Критически низкое	Только внутривенное введение препаратов железа	Включён в количественный синтез данных
Taha 2024 [32]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Железа карбоксимальтозат (FCM)	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	10 РКИ	6 271	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; 6MWD; KCCQ	Не указано	Критически низкое	Только железа карбоксимальтозат	Включён в количественный синтез данных
Rangwala 2024 [33]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Железа карбоксимальтозат (FCM)	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	8 РКИ	5 229	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; безопасность	Не указано	Критически низкое	Только железа карбоксимальтозат	Включён в количественный синтез данных
Wang 2024 [56]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Внутривенное введение препаратов железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	11 РКИ	6 511	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; безопасность	Не указано	Критически низкое	Только внутривенное введение препаратов железа	Включён в количественный синтез данных

Достоверность доказательств в отношении общего числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, комбинированного исхода «госпитализация по поводу сердечной недостаточности плюс сердечно-сосудистая смерть», смертности от всех причин и серьёзных нежелательных явлений оценена как низкая. Достоверность доказательств в отношении первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности, 6MWD, KCCQ и ФВ ЛЖ оценена как очень низкая вследствие большей несогласованности, неточности, косвенности или ограниченности имеющихся доказательств. Ни для одного исхода достоверность доказательств не была высокой.

Автор / год	Дизайн обзора	Популяция	Вмешательство	Контроль	Включённые исследования	Размер выборки	Основные исходы	Дата поиска	Доверие к результатам по AMSTAR2	Категория вмешательства с применением железа	Вклад в зонтичный обзор
Marques 2024 [49]	Метаанализ подгрупп	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа; подгруппа по насыщению трансферрина железом: 2 592; подгруппа по ферритину: 4 114	Внутривенное введение препаратов железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	4 РКИ	Не указано	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность	Не указано	Низкое	Только внутривенное введение препаратов железа	Синтез данных по отдельным исходам
Mhanna 2024 [42]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Внутривенное введение препаратов железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	14 РКИ	6 614	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; 6MWD; KCCQ; ФВ ЛЖ; безопасность	Не указано	Критически низкое	Только внутривенное введение препаратов железа	Включён в количественный синтез данных
Pintaningrum 2024 [53]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа; участники из 21 страны	Различные препараты железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	7 РКИ	1 009	Госпитализация по поводу СН; смертность от всех причин; 6MWD	Не указано	Критически низкое	Различные стратегии применения препаратов железа (извлечены данные об исходах при внутривенном введении)	Доказательства для контекстуальной интерпретации
Martens 2024 [10,28]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Внутривенное введение препаратов железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	14 РКИ	6 624	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность	Не указано	Критически низкое	Только внутривенное введение препаратов железа	Включён в количественный синтез данных
Padda 2024 [34]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Железа карбоксимальтозат (FCM)	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	6 РКИ	5 132	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; 6MWD; KCCQ; безопасность	Не указано	Низкое	Только железа карбоксимальтозат	Включён в количественный синтез данных
Shalabi 2025 [54]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Железа карбоксимальтозат (FCM)	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	9 РКИ	7 491	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; 6MWD; KCCQ; безопасность	Не указано	Низкое	Только железа карбоксимальтозат	Включён в количественный синтез данных
Ahmed 2025 [46]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Внутривенное введение препаратов железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	14 РКИ	6 651	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; 6MWD; ФВ ЛЖ; безопасность	Не указано	Низкое	Только внутривенное введение препаратов железа	Включён в количественный синтез данных
Mohamed 2026 [43]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Железа карбоксимальтозат (FCM)	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	9 РКИ	6 405	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; 6MWD; KCCQ	Не указано	Низкое	Только железа карбоксимальтозат	Включён в количественный синтез данных
Ahmed 2026 [29]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Железа карбоксимальтозат (FCM)	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	11 РКИ	6 493	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; 6MWD; KCCQ; безопасность	Не указано	Критически низкое	Только железа карбоксимальтозат	Включён в количественный синтез данных
Qian 2016 [25]	Систематический обзор и	Взрослые с сердечной	Различные препараты	Плацебо, обычная или	5 РКИ	907	Госпитализация по поводу СН;	Не указан	Критически низкое	Различные стратегии	Доказательства для

Достоверность доказательств в отношении общего числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, комбинированного исхода «госпитализация по поводу сердечной недостаточности плюс сердечно-сосудистая смерть», смертности от всех причин и серьёзных нежелательных явлений оценена как низкая. Достоверность доказательств в отношении первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности, 6MWD, KCCQ и ФВ ЛЖ оценена как очень низкая вследствие большей несогласованности, неточности, косвенности или ограниченности имеющихся доказательств. Ни для одного исхода достоверность доказательств не была высокой.

Автор / год	Дизайн обзора	Популяция	Вмешательство	Контроль	Включённые исследования	Размер выборки	Основные исходы	Дата поиска	Доверие к результатам по AMSTAR2	Категория вмешательства с применением железа	Вклад в зонтичный обзор
	метаанализ	недостаточностью и дефицитом железа	железа	стандартная медицинская помощь			смертность от всех причин; безопасность	о		применения препаратов железа (извлечены данные об исходах при внутривенном введении)	контекстуальной интерпретации
Mototani 2023 [51]	Метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Внутривенное введение препаратов железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	8 РКИ	3 329	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин	Не указано	Критически низкое	Только внутривенное введение препаратов железа	Синтез данных по отдельным исходам
Tanashat 2024 [41]	Систематический обзор и метаанализ	Взрослые с сердечной недостаточностью и дефицитом железа	Внутривенное введение препаратов железа	Плацебо, обычная или стандартная медицинская помощь	14 РКИ	6 626	Госпитализация по поводу СН; сердечно-сосудистая смертность; смертность от всех причин; 6MWD; безопасность	Не указано	Низкое	Только внутривенное введение препаратов железа	Синтез данных по отдельным исходам
Достоверность доказательств в отношении общего числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, комбинированного исхода «госпитализация по поводу сердечной недостаточности плюс сердечно-сосудистая смерть», смертности от всех причин и серьёзных нежелательных явлений оценена как низкая. Достоверность доказательств в отношении первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности, 6MWD, KCCQ и ФВ ЛЖ оценена как очень низкая вследствие большей несогласованности, неточности, косвенности или ограниченности имеющихся доказательств. Ни для одного исхода достоверность доказательств не была высокой.											

Оценки исходов, характеризующих общее число или число повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, были благоприятными, хотя интерпретацию ограничивали гетерогенность и низкая достоверность доказательств. Martens и соавт. сообщили об отношении частот 0,739 (95% ДИ 0,661–0,827), а Padda и соавт. — об объединённой оценке 0,59 (95% ДИ 0,40–0,88). Однако в некоторых анализах гетерогенность была существенной: значения I^2 приближались к 75–78%. Доказательства в отношении первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности были менее согласованными. Хотя Ahmed и соавт.[29] продемонстрировали статистически значимое снижение при отношении шансов 0,855 (95% ДИ 0,744–0,983), другие анализы, например обзор Tanashat и соавт.,[41] дали менее определённые оценки с доверительными интервалами, включавшими значение отсутствия эффекта. В то же время комбинированные конечные точки, объединяющие госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смерть, последовательно свидетельствовали в пользу внутривенного введения препаратов железа. В обзорах Taha и соавт.,[32] Mhanna и соавт.[42] и Mohamed и соавт.[43] сообщалось об объединённых оценках эффекта от 0,79 до 0,89, хотя различия в определениях исходов и длительности наблюдения не позволяли провести прямое статистическое сравнение. В итоговой карте доказательств эффект в отношении госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в целом был отнесён к благоприятным, тогда как эффект в отношении первой госпитализации оставался неопределённым из-за ограниченности и несогласованности доказательств. По GRADE достоверность доказательств была умеренной для госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в целом, низкой — как для повторных госпитализаций/их общего числа, так и для комбинированных конечных точек, и очень низкой — для первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Исходы смертности

Сердечно-сосудистая смертность

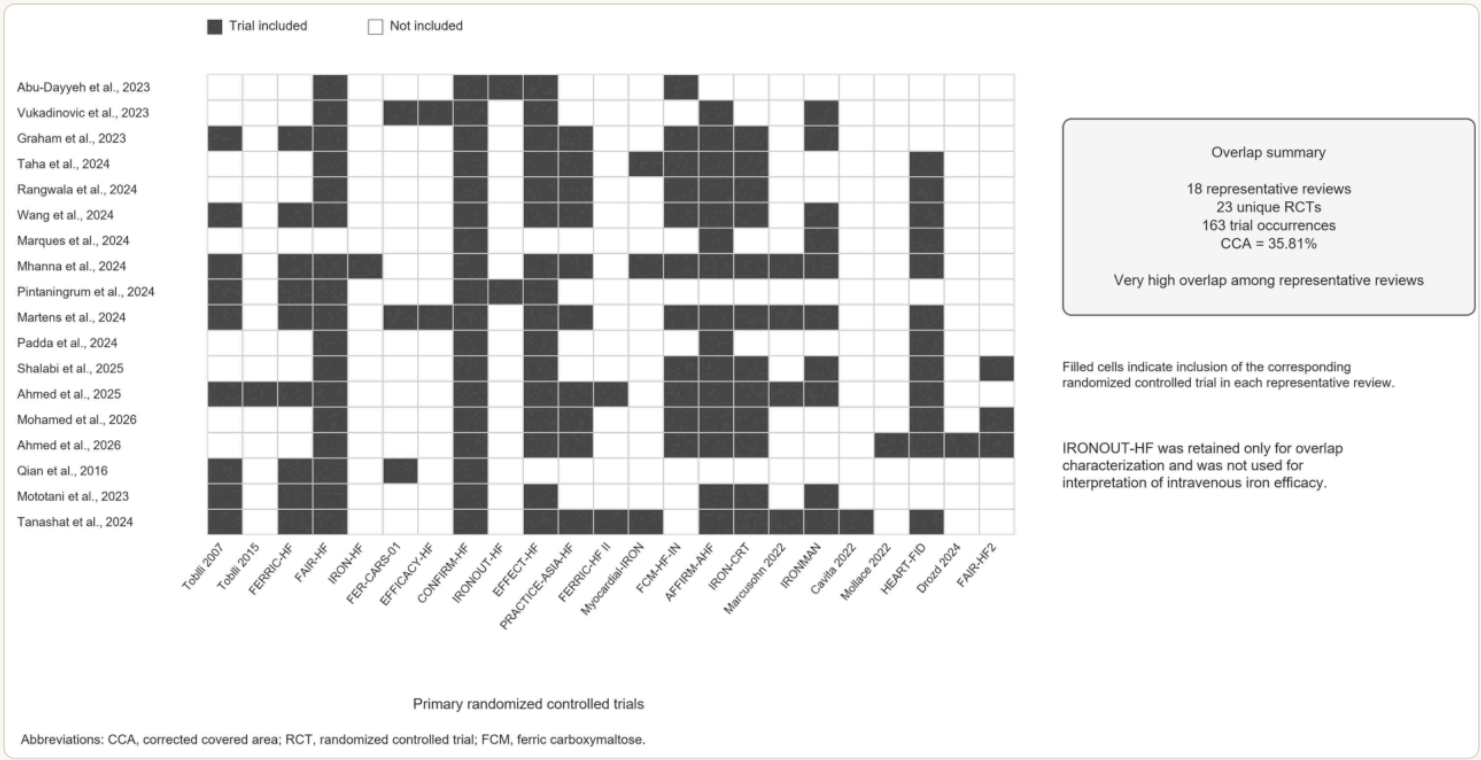
Доказательства в отношении сердечно-сосудистой смертности оставались неубедительными. Graham и соавт., Martens и соавт., Shalabi и соавт. и Ahmed и соавт. сообщали об оценках относительного риска или отношения шансов, как правило, приблизительно в диапазоне 0,87–0,90. Однако в нескольких анализах доверительные интервалы включали значение отсутствия эффекта, а статистическая значимость различалась между обзорами.

Поэтому на карте доказательств эффект в отношении сердечно-сосудистой смертности был классифицирован как неопределённый. Достоверность доказательств по GRADE оценена как очень низкая вследствие несогласованности,

неточности и методологических ограничений доступных доказательств на уровне обзоров.

Смертность от всех причин

Доказательства в отношении смертности от всех причин не продемонстрировали надёжного эффекта лечения. Qian и соавт., Vukadinović и соавт., Wang и соавт. и Mhanna и соавт. сообщали об оценках, в целом близких к значению отсутствия эффекта: относительный риск или отношение шансов составляли приблизительно 0,90–0,95. Более ранние обзоры были ограничены меньшими размерами выборок и более широкими доверительными интервалами.



• **Рис. 2. Матрица перекрытия цитирования рандомизированных контролируемых исследований в репрезентативных обзорах.** CCA — скорректированная площадь покрытия; RCT (РКИ) — рандомизированное контролируемое исследование.

Закрашенная ячейка — исследование включено; незакрашенная ячейка — не включено. По горизонтали представлены первичные рандомизированные контролируемые исследования.

Сводка перекрытия: 18 репрезентативных обзоров; 23 уникальных РКИ; 163 включения исследований; CCA = 35,81%. Очень высокое перекрытие между репрезентативными обзорами. Закрашенные ячейки обозначают включение соответствующего рандомизированного контролируемого исследования в каждый репрезентативный обзор. IRONOUT-HF сохранено только для характеристики перекрытия и не использовалось при интерпретации эффективности внутривенного введения препаратов железа. FCM — железа карбоксимальтозат.

На карте доказательств направление эффекта классифицировано как отсутствие явного эффекта. Достоверность по GRADE оценена как низкая из-за неточности и ограничений обзоров, вносивших вклад в оценку.

Функциональные возможности, состояние здоровья и функция сердца

Тест 6-минутной ходьбы

Влияние на переносимость физической нагрузки было неоднородным. Taha и соавт., а также Pintaningrum и Yunandari сообщали об увеличении 6MWD приблизительно на 29–31 м, тогда как Padda и соавт. представили меньшую разность средних — 14,03 м, с доверительными интервалами, включавшими значение отсутствия эффекта.

Несмотря на благоприятные оценки в некоторых обзорах, направление эффекта для 6MWD оставалось неопределённым вследствие

существенной гетерогенности и очень низкой достоверности доказательств.

KCCQ

Результаты по KCCQ различались между обзорами. Taha и соавт. и Padda и соавт. сообщали о вариабельных эффектах: результаты одних анализов указывали на улучшение, тогда как другие не выявляли статистически значимого различия. Высокая гетерогенность и различия в популяциях пациентов, длительности наблюдения и протоколах лечения ограничивали интерпретацию.

Влияние на KCCQ оставалось неопределённым: некоторые анализы указывали на улучшение, тогда как другие не показывали статистически значимого различия. Интерпретацию ограничивали несогласованность оценок, гетерогенность и очень низкая достоверность доказательств.

ФВ ЛЖ

Доказательства улучшения ФВ ЛЖ также оставались неопределёнными. Mhanna и соавт. и Padda и соавт. сообщали о разностях средних приблизительно 2,7% и 4,54% соответственно; однако доверительные интервалы указывали на неточность оценок, а клиническая значимость оставалась неопределённой.

Эффект в отношении ФВ ЛЖ классифицирован как неопределённый при очень низкой достоверности доказательств по GRADE.

Исходы безопасности

В доступных обзорах не выявлено явного увеличения частоты серьёзных нежелательных явлений. Rangwala и соавт. сообщили об относительном риске 0,98 (95% ДИ 0,93–1,03), а Padda и соавт. — об оценке 0,73 (95% ДИ 0,49–1,10).

Однако определения и способы представления серьёзных нежелательных явлений различались между обзорами, а в некоторых анализах гетерогенность была от умеренной до высокой. Эффект в отношении серьёзных нежелательных явлений классифицирован как отсутствие явного эффекта при низкой достоверности доказательств по GRADE.

Любые нежелательные явления представлялись менее последовательно. В нескольких обзорах нежелательные явления обобщали описательно либо использовали определения отдельных исследований, что ограничивало прямое сравнение. Инфузионные реакции, исходы, связанные с инфекциями, гипотензия и желудочно-кишечные явления неодинаково отражались для разных препаратов железа. Гипофосфатемия, связанная с железа карбоксимальтозатом, и реакции гиперчувствительности также учитывались в обзорах непоследовательно; поэтому нельзя было полностью исключить редкие нежелательные эффекты или эффекты, специфичные для отдельных препаратов.

Сводная оценка по GRADE и карта доказательств

Достоверность по GRADE различалась в зависимости от исхода. Доказательства в отношении госпитализаций по поводу сердечной недостаточности оценены как имеющие умеренную достоверность, поскольку направление эффекта было согласованным в нескольких обзорах, поддерживалось современными рандомизированными исследованиями и в целом сопровождалось клинически значимыми оценками приемлемой точности. Однако достоверность не оценивали как высокую, поскольку методологические ограничения обзоров, вносивших вклад в оценку, существенное перекрытие первичных исследований и вариабельность определений госпитализации оставались важными источниками неопределённости. Такая умеренная достоверность отражает согласованность и непротиворечивость на уровне исхода, а не высокое доверие к методологическому качеству соответствующих систематических обзоров.

Карта доказательств обобщает направление эффекта и достоверность доказательств по основным исходам. Панель A отражает направление эффекта, достоверность доказательств и число обзоров, вносящих вклад в оценку. На панели B представлена классификация отдельных исходов по направлению эффекта и достоверности по GRADE. Размер пузырьков и числа рядом с ними обозначают количество репрезентативных обзоров/метаанализов, вносящих вклад в оценку каждого исхода. При интерпретации следует учитывать, что

достоверность доказательств отражает оценку по GRADE на уровне исхода, а не доверие к методологическому качеству отдельных обзоров. Карта доказательств по исходам представлена на рис. 3.

В графе «Обзор(ы)-источник(и)» указаны репрезентативные систематические обзоры/метаанализы, из которых получены соответствующие оценки эффектов и интерпретации доказательств. Если сходные исходы были представлены в нескольких обзорах, репрезентативные оценки выбирали по заранее определённым критериям, включая соответствие определений исходов, клиническую интерпретируемость, включение современных доказательств и предотвращение дублирующего представления перекрывающихся доказательств. Доказательства по отдельным исходам и соответствующая достоверность по GRADE обобщены в таблице 2.

Обсуждение

Синтез этих данных позволяет сформулировать основной вывод с относительно узкой областью применимости: доказательства на уровне обзоров наиболее последовательно поддерживают возможное снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при внутривенной терапии препаратами железа, тогда как её терапевтическая эффективность в отношении сердечно-сосудистой смертности или смертности от всех причин, функциональных возможностей, состояния здоровья и ФВ ЛЖ остаётся значительно менее определённой. Это различие подчёркивает, что клинические преимущества внутривенного введения железа установлены неодинаково для разных клинических и суррогатных конечных точек. Доказательства на уровне обзоров требуют осторожной интерпретации. Все 18 репрезентативных обзоров получили низкую или критически низкую оценку доверия по AMSTAR2,[39] а многие выводы основывались на первичных исследованиях с существенным перекрытием. В основную доказательную базу внесли вклад лишь 23 уникальных рандомизированных исследования, при этом они встречались в обзорах 163 раза, что дало CCA 35,81%. Поэтому кажущееся изобилие опубликованных обзоров, вероятно, завышает объём независимых доказательств. Приоритетный отбор 18 репрезентативных обзоров из 45 подходящих был выполнен для минимизации избыточного синтеза сильно перекрывающихся доказательств при сохранении более широкой подходящей доказательной базы.

Крайне важно, что методологическое качество обобщённых обзоров и достоверность доказательств по отдельным клиническим исходам представляют собой разные аспекты надёжности доказательной базы. Хотя все приоритетно отобранные обзоры характеризовались низким или критически низким доверием по AMSTAR2, результаты в отношении госпитализаций по поводу сердечной недостаточности согласованно поддерживались разными обзорами и крупными рандомизированными исследованиями. Следовательно, умеренная достоверность по GRADE, присвоенная этой конечной точке, отражает согласованность и точность самих данных на уровне исхода, а не подразумевает отсутствие методологических недостатков во вторичной литературе. Оценка была ограничена умеренным уровнем, поскольку недостатки обзоров, значительное перекрытие исследований и несогласованные определения госпитализации сохраняются как ключевые источники остаточной неопределённости. Сигнал в отношении госпитализаций клинически правдоподобен. Помимо роли в синтезе гемоглобина, железо участвует в митохондриальном дыхании, окислительном метаболизме, энергетическом обмене скелетных мышц и выработке энергии миокардом.[4, 7, 44] У пациентов с сердечной недостаточностью дефицит железа может нарушать периферическую утилизацию кислорода и снижать переносимость физической нагрузки даже при отсутствии явной анемии. Восстановление доступности железа путём внутривенного введения может улучшать функциональный резерв и снижать восприимчивость к клиническому ухудшению, что потенциально объясняет более согласованные результаты в отношении госпитализаций.



- **Рис. 3. Карта доказательств по основным исходам внутривенной терапии препаратами железа при сердечной недостаточности и дефиците железа. А.** Пузырьковая диаграмма, отражающая направление эффекта, достоверность по GRADE и число обзоров, вносящих вклад в оценку каждого исхода. **B.** Классификация в виде тепловой карты, отражающая направление эффекта и достоверность по GRADE на уровне исхода. Размер пузырьков соответствует числу обзоров, вносящих вклад в оценку.

Исходы, направление эффекта, достоверность и число обзоров:
Госпитализации по поводу сердечной недостаточности в целом — благоприятный эффект; умеренная достоверность; n = 3.
Общее число/число повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — благоприятный эффект; низкая достоверность; n = 2.
Первая госпитализация по поводу сердечной недостаточности — неопределённый эффект; очень низкая достоверность; n = 3.
Комбинированный исход «госпитализация по поводу сердечной недостаточности + сердечно-сосудистая смерть» — благоприятный эффект; низкая достоверность; n = 4.
Сердечно-сосудистая смертность — неопределённый эффект; очень низкая достоверность; n = 4.
Смертность от всех причин — отсутствие явного эффекта; низкая достоверность; n = 4.
6MWD — неопределённый эффект; очень низкая достоверность; n = 5.
KCCQ — неопределённый эффект; очень низкая достоверность; n = 3.
ФВ ЛЖ — неопределённый эффект; очень низкая достоверность; n = 2.
Серьёзные нежелательные явления — отсутствие явного эффекта; низкая достоверность; n = 3.

Категории направления эффекта: благоприятный эффект, отсутствие явного эффекта, неопределённый эффект. Категории достоверности по GRADE: высокая, умеренная, низкая, очень низкая. Площадь пузырька отражает число обзоров, вносящих вклад в оценку; подписи рядом указывают точное число. Число обзоров не соответствует числу независимых рандомизированных исследований.

Сокращения: GRADE — система оценки, разработки и экспертизы рекомендаций; HF (СН) — сердечная недостаточность; KCCQ — Канзасский опросник для больных с кардиомиопатией; LVEF (ФВ ЛЖ) — фракция выброса левого желудочка; 6MWD — дистанция 6-минутной ходьбы.

- **Таблица 2. Сводка доказательств по исходам.**

Исход	Направление эффекта	Репрезентативная оценка эффекта (показатель, соответствующий исходу)	Достоверность доказательств (GRADE)	Интерпретация	Обзор(ы)-источник(и) и соответствующая оценка

Исход	Направление эффекта	Репрезентативная оценка эффекта (показатель, соответствующий исходу)	Достоверность доказательств (GRADE)	Интерпретация	Обзор(ы)-источник(и) и соответствующая оценка
Госпитализации по поводу сердечной недостаточности в целом	Снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности	Первая госпитализация по поводу СН: ОР 0,83 (95% ДИ 0,71–0,97); общее число госпитализаций по поводу СН: отношение частот 0,81 (95% ДИ 0,74–0,89).	Умеренная	Доказательства указывают на возможное снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.	Graham и соавт.: первая госпитализация по поводу СН — ОР 0,83 (95% ДИ 0,71–0,97); Martens и соавт.: общее число госпитализаций по поводу СН — отношение частот 0,81 (95% ДИ 0,74–0,89).
Общее число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности	Снижение общего числа / числа повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности	Общее число госпитализаций по поводу СН: отношение частот 0,739 (95% ДИ 0,661–0,827), I^2 = 75,6%; общее число госпитализаций по поводу СН: объединённая оценка 0,59 (95% ДИ 0,40–0,88), при этом гетерогенность приближалась к 75–78%.	Низкая	Доказательства указывают на снижение общего числа / числа повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, однако уверенность ограничена.	Martens и соавт.: общее число госпитализаций по поводу СН — отношение частот 0,739 (95% ДИ 0,661–0,827), I^2 = 75,6%; Padda и соавт.: общее число госпитализаций по поводу СН — объединённая оценка 0,59 (95% ДИ 0,40–0,88).
Первая госпитализация по поводу сердечной недостаточности	Неопределённый эффект в отношении первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности	Первая госпитализация по поводу СН: ОШ 0,855 (95% ДИ 0,744–0,983), I^2 = 60,3%; ОР 0,83 (95% ДИ 0,71–0,97); для других оценок первой госпитализации по поводу СН доверительные интервалы включали значение отсутствия эффекта.	Очень низкая	Эффект крайне неопределён; интерпретировать с осторожностью.	Ahmed и соавт.: первая госпитализация по поводу СН — ОШ 0,855 (95% ДИ 0,744–0,983), I^2 = 60,3%; Graham и соавт.: первая госпитализация по поводу СН — ОР 0,83 (95% ДИ 0,71–0,97); Tanashat и соавт.: оценки первой госпитализации по поводу СН с доверительными интервалами, включающими значение отсутствия эффекта.
Комбинированный исход: госпитализация по поводу сердечной недостаточности + сердечно-сосудистая смерть	Снижение частоты комбинированного исхода, включающего госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смерть	Оценки комбинированного исхода свидетельствовали в пользу препаратов железа для в/в введения / FCM; объединённые оценки в разных обзорах находились в диапазоне от 0,79 до 0,89.	Низкая	Доказательства указывают на снижение частоты комбинированного исхода, включающего госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смерть.	Taha и соавт., Mhanna и соавт. и Mohamed и соавт.: объединённые оценки комбинированного исхода свидетельствовали в пользу препаратов железа для в/в введения / FCM и находились в диапазоне от 0,79 до 0,89.
Сердечно-сосудистая смертность	Неопределённый эффект в отношении сердечно-сосудистой смертности	Оценки относительного риска или отношения шансов составляли приблизительно 0,87–0,90; в нескольких	Очень низкая	Эффект крайне неопределён; интерпретировать с осторожностью.	Graham и соавт., Martens и соавт., Shalabi и соавт. и Ahmed и соавт.: оценки сердечно-сосудистой

Исход	Направление эффекта	Репрезентативная оценка эффекта (показатель, соответствующий исходу)	Достоверность доказательств (GRADE)	Интерпретация	Обзор(ы)-источник(и) и соответствующая оценка
		случаях доверительные интервалы включали значение отсутствия эффекта.			смертности, как правило, составляли приблизительно ОР/ОШ 0,87–0,90; статистическая значимость была непостоянной.
Смертность от всех причин	Отсутствие явного эффекта в отношении смертности от всех причин	Оценки относительного риска или отношения шансов составляли приблизительно 0,90–0,95 и в целом были близки к значению отсутствия эффекта.	Низкая	Доказательства указывают на отсутствие явного эффекта в отношении смертности от всех причин, однако уверенность ограничена.	Qian и соавт., Vukadinovic и соавт., Wang и соавт. и Mhanna и соавт.: оценки смертности от всех причин в целом были близки к значению отсутствия эффекта и составляли приблизительно ОР/ОШ 0,90–0,95.
6MWD	Неопределённый эффект в отношении 6MWD	В двух обзорах увеличение 6MWD составляло приблизительно 29–31 м; в одном обзоре сообщалось о меньшей разности средних — 14,03 м, с доверительными интервалами, включающими значение отсутствия эффекта.	Очень низкая	Эффект крайне неопределён; интерпретировать с осторожностью.	Taha и соавт. и Pintaningrum и Yunandari: увеличение 6MWD приблизительно на 29–31 м; Padda и соавт.: меньшая разность средних — 14,03 м, с доверительными интервалами, включающими значение отсутствия эффекта.
KCCQ	Неопределённый эффект в отношении балльной оценки по Канзасскому опроснику для больных с кардиомиопатией	Сообщалось о различающихся эффектах: результаты некоторых анализов указывали на улучшение, тогда как другие не выявили статистически значимого различия.	Очень низкая	Эффект крайне неопределён; интерпретировать с осторожностью.	Taha и соавт. и Padda и соавт.: различающиеся эффекты в отношении KCCQ; результаты некоторых анализов указывали на улучшение, тогда как другие не выявили статистически значимого различия.
ФВ ЛЖ	Неопределённый эффект в отношении ФВ ЛЖ	Разности средних составляли приблизительно 2,7% и 4,54%; доверительные интервалы были неточными, а клиническая значимость — неопределённой.	Очень низкая	Эффект крайне неопределён; интерпретировать с осторожностью.	Mhanna и соавт.: разность средних ФВ ЛЖ приблизительно 2,7%; Padda и соавт.: разность средних ФВ ЛЖ приблизительно 4,54%.
Серьёзные нежелательные явления	Отсутствие явного эффекта в отношении серьёзных нежелательных явлений	Серьёзные нежелательные явления: ОР 0,98 (95% ДИ 0,93–1,03); оценка безопасности 0,73 (95% ДИ 0,49–1,10).	Низкая	Явного увеличения частоты серьёзных нежелательных явлений не выявлено, хотя достоверность доказательств остаётся ограниченной.	Rangwala и соавт.: серьёзные нежелательные явления — ОР 0,98 (95% ДИ 0,93–1,03); Padda и соавт.: оценка безопасности 0,73 (95% ДИ 0,49–1,10).

Исход	Направление эффекта	Репрезентативная оценка эффекта (показатель, соответствующий исходу)	Достоверность доказательств (GRADE)	Интерпретация	Обзор(ы)-источник(и) и соответствующая оценка
GRADE — система оценки, разработки и экспертизы рекомендаций; СН — сердечная недостаточность; KCCQ — Канзасский опросник для больных с кардиомиопатией; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; 6MWD — дистанция 6-минутной ходьбы; в/в — внутривенно; FCM — железа карбоксимальтозат.					

Важно, что уменьшение числа госпитализаций не гарантирует одновременного снижения смертности. Выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью определяется множеством конкурирующих рисков,[11, 13] таких как возраст, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аритмическая нагрузка, сопутствующие заболевания и исходная медикаментозная терапия в соответствии с рекомендациями; в совокупности они ослабляют наблюдаемое влияние восполнения дефицита железа на жёсткие конечные точки выживаемости. Это сложное взаимодействие может отчасти объяснять, почему доказательства снижения числа госпитализаций более согласованны, чем доказательства преимущества в отношении смертности. Кроме того, отсутствие устойчивого сигнала улучшения ФВ ЛЖ оставляет неопределённым влияние на восстановление систолической функции левого желудочка в покое; периферические и метаболические механизмы могут вносить вклад в наблюдаемые результаты в отношении госпитализаций. Эти результаты также следует интерпретировать в контексте развития доказательной базы клинических исследований. Более ранние исследования, включая FAIR-HF, CONFIRM-HF и EFFECT-HF, были преимущественно сосредоточены на симптомах, функциональных возможностях и качестве жизни,[18–20] тогда как последующие всё чаще оценивали клинические события. AFFIRM-AHF продемонстрировало меньшее число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности после стабилизации острой сердечной недостаточности без явного преимущества в отношении сердечно-сосудистой смертности.[21] IRONMAN расширило доказательную базу железа деризомальтозата и исходов повторных событий.[22] HEART-FID и FAIR-HF2 предоставили более крупные современные массивы данных, но не установили явного преимущества в отношении смертности.[23, 24] В совокупности эволюция исследований поддерживает снижение числа госпитализаций как наиболее воспроизводимый сигнал, тогда как вопросы смертности и ремоделирования остаются нерешёнными.

Выбор препарата железа важен для клинической интерпретации. Большая часть доступных доказательств получена для внутривенного железа карбоксимальтозата, включая FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF, AFFIRM-AHF, HEART-FID и FAIR-HF2. Доказательства в отношении железа деризомальтозата более ограниченны и в основном получены из IRONMAN и последующих обзоров, включавших это исследование. Более ранние исследования железа (III) гидроксида сахарозного комплекса, как правило, были меньше и предоставили меньше современных доказательств по исходам. Хотя некоторые подходящие обзоры включали различные стратегии применения железа или сравнения с пероральным железом, эти результаты не следует интерпретировать как равноценные доказательства эффективности внутривенного введения железа. Пероральное железо отличается от внутривенных препаратов биодоступностью и кинетикой доставки железа, а IRONOUT-HF не продемонстрировало улучшения переносимости физической нагрузки при пероральной терапии железом.[45] Поэтому выводы настоящего зонтичного обзора преимущественно относятся к внутривенной терапии препаратами железа, а не к применению железа как широкой терапевтической категории.

Поскольку большая часть доступных доказательств получена для железа карбоксимальтозата, а прямые сравнительные доказательства между препаратами железа для внутривенного введения остаются ограниченными, результаты интерпретировали преимущественно как эффекты класса, а не как доказательство превосходства какого-либо конкретного препарата.

Наиболее согласованный сигнал на уровне обзоров касается госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Доказательства, поддерживающие снижение смертности,

ремоделирование сердца и устойчивое функциональное улучшение, остаются менее определёнными. Это различие клинически значимо, поскольку терапия вполне может снижать риск госпитализации, не демонстрируя сопоставимого влияния на выживаемость или структурные показатели сердца.

Наши результаты в целом согласуются с современными международными рекомендациями и одновременно помогают обозначить границы лежащих в их основе доказательств. В рекомендациях AHA/ACC/HFSA 2022 г. внутривенное восполнение дефицита железа у пациентов с СНнФВ и дефицитом железа, с анемией или без неё, имеет класс рекомендации IIa для улучшения функционального статуса и качества жизни. Для пациентов с симптомной СНнФВ или СНунФВ и дефицитом железа целевое обновление рекомендаций ESC 2023 г. рекомендует внутривенное введение железа для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни (класс I, уровень доказательности A), а также поддерживает рассмотрение железа карбоксимальтозата или железа деризомальтозата для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (класс IIa, уровень доказательности A).[12, 13] В настоящем зонтичном обзоре наиболее согласованный сигнал на уровне обзоров касался госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, тогда как преимущество в отношении смертности оставалось неопределённым, а функциональные исходы и исходы, характеризующие состояние здоровья, были неоднородными и часто поддерживались доказательствами низкой или очень низкой достоверности. Эта картина согласуется с акцентом рекомендаций на отдельных клинических преимуществах, но её не следует интерпретировать как подтверждение эффективности всего класса при всех фенотипах сердечной недостаточности.

Важно, что рандомизированные доказательства, лежащие в основе как действующих рекомендаций, так и настоящего зонтичного обзора, были сосредоточены преимущественно на пациентах со сниженной фракцией выброса; в некоторых современных исследованиях критерии включения распространялись и на диапазон умеренно сниженной фракции выброса. Доказательства, полученные непосредственно при СНсФВ, остаются ограниченными. Поскольку рандомизированные доказательства были получены преимущественно у пациентов со сниженной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ, результаты не следует непосредственно распространять на пациентов с сохранённой фракцией выброса. Поэтому решения о лечении должны оставаться индивидуальными и учитывать фенотип сердечной недостаточности, уровни ферритина и насыщения трансферрина железом, функцию почек, недавние госпитализации, фоновую медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями, сопутствующие заболевания, клинические условия и доступность конкретных препаратов железа. На основании имеющихся доказательств на уровне обзоров наиболее согласованные данные о возможной клинической пользе внутривенного введения препаратов железа касаются госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в целом, тогда как влияние на смертность не установлено.

Этот зонтичный обзор имеет несколько сильных сторон. Мы выполнили поиск в основных международных и китайских базах данных и объединили несколько методологических подходов, включая AMSTAR2, GRADE, анализ CCA и картирование доказательств. Это позволило оценить не только эффекты лечения, но и доверие к результатам с учётом методологического качества, достоверность доказательств, направление эффекта и избыточность между обзорами. Приоритетный отбор репрезентативных обзоров был направлен на уменьшение повторного синтеза перекрывающихся доказательств при сохранении прозрачности в отношении более широкой совокупности подходящих публикаций.[55]

Хотя CCA продемонстрировала существенное перекрытие между приоритетно отобранными обзорами, эту оценку не следует распространять на все подходящие обзоры, поскольку она была рассчитана внутри совокупности доказательств, включённой в количественный синтез. Стратегия приоритетного отбора могла повлиять на количественный синтез; однако качественная оценка согласованности по всем подходящим обзорам показала, что включение более широкой совокупности обзоров вряд ли изменило бы основные выводы.

Ещё одно ограничение заключается в том, что фенотип сердечной недостаточности определялся и описывался неодинаково в обзорах, вносивших вклад в оценку, и в первичных исследованиях. Пороги включения по ФВ ЛЖ различались, а некоторые более ранние исследования предшествовали современным классификациям СНнФВ, СНунФВ и СНсФВ. Поэтому установить сравнительные выводы для отдельных фенотипов не удалось, и экстраполировать результаты на СНсФВ следует с осторожностью. Вместо того чтобы считать эффективность внутривенной терапии препаратами железа доказанной для всего класса препаратов во всех клинических ситуациях при сердечной недостаточности, её применение следует соотносить с конкретными клиническими фенотипами, препаратами железа и условиями оказания помощи, для которых эффективность подтверждена крупными исследованиями. Имеющиеся доказательства указывают на возможное снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в целом у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью, преимущественно со сниженной ФВ ЛЖ; в некоторых исследованиях критерии включения распространялись на диапазон умеренно сниженной ФВ. Интерпретацию ограничивают высокое перекрытие исследований, методологические недостатки обзоров и различающиеся определения госпитализации.

Будущий синтез доказательств должен выйти за рамки повторного объединения одной и той же совокупности исследований. Более информативными подходами были бы анализы отдельных препаратов с разделением железа карбоксимальтозата и железа деризомальтозата, анализы отдельных клинических условий с разграничением острой декомпенсированной и стабильной хронической сердечной недостаточности, а также согласованное представление исходов первой и повторных госпитализаций. В будущих исследованиях и обзорах также следует учитывать обеспеченность железом после лечения, категории функции почек, эффекты в зависимости от пола, фенотип сердечной недостаточности и фоновую медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями, чтобы улучшить клиническую интерпретацию и внедрение рекомендаций.

Заключение

В заключение: совокупные доказательства на уровне обзоров, полученные преимущественно у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, при том что некоторые исследования охватывали и диапазон умеренно сниженной ФВ, вероятно, поддерживают снижение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при внутривенном введении препаратов железа пациентам с его дефицитом. Эта картина в целом согласуется с современными рекомендациями AHA/ACC/HFSA и ESC. Однако доступные доказательства не следует распространять на весь спектр сердечной недостаточности, особенно на СНсФВ, для которой данные специализированных рандомизированных исследований остаются ограниченными. Обобщения на весь класс препаратов железа для внутривенного введения и различные клинические условия дополнительно ограничивают значительное перекрытие исследований, методологические недостатки обзоров, вносивших вклад в оценку, и несогласованные определения исходов. Влияние на выживаемость, долгосрочный функциональный статус и ремоделирование сердца остаётся неопределённым.

Доступность данных

Оригинальные материалы, представленные в исследовании, включены в статью и дополнительные материалы; дальнейшие запросы можно направлять автору для переписки.

Вклад авторов

См. оригинал.

Финансирование

Авторы заявили, что финансовая поддержка для выполнения этой работы и/или её публикации не предоставлялась.

Конфликт интересов

Авторы заявили, что работа выполнена при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы рассматриваться как потенциальный конфликт интересов.

Заявление об использовании генеративного искусственного интеллекта

Авторы заявили, что при подготовке этой рукописи генеративный искусственный интеллект не использовался.

Любой альтернативный текст, сопровождающий рисунки в этой статье, был создан Frontiers при поддержке искусственного интеллекта; для обеспечения его точности были предприняты разумные меры, включая проверку авторами, когда это было возможно. Если вы обнаружите какие-либо проблемы, пожалуйста, свяжитесь с нами.

Примечание издателя

Все утверждения, содержащиеся в этой статье, принадлежат исключительно авторам и не обязательно отражают позицию организаций, в которых они работают, издателя, редакторов и рецензентов. Издатель не гарантирует и не одобряет какой-либо продукт, который может оцениваться в этой статье, или заявления, которые могут быть сделаны его производителем.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к этой статье доступны онлайн по адресу: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2026.1902879/full#supplementary-material

Литература

1. Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J. (2013) 165(4):575–582.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
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. Eur Heart J. (2010) 31(15):1872–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehq158
3. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure. Circulation. (2018) 138(1):80–98. doi: 10.1161/circulationaha.118.030099
4. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. (2011) 58(12):1241–51. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.040
5. Von Haehling S, Jankowska EA, Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. (2015) 12(11):659–69. doi: 10.1038/nrcardio.2015.109
6. Jankowska EA, Von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. Eur Heart J. (2013) 34(11):816–29. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224
7. Van Der Meer P, Van Der Wal HH, Melenovsky V. Mitochondrial function, skeletal muscle metabolism, and iron deficiency in heart failure. Circulation. (2019) 139(21):2399–402. doi: 10.1161/circulationaha.119.040134
8. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J. (2013) 34(1):30–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehr504
9. De Biase N, Del Punta L, L'Hoyes W, Pellicori P, Cleland JGF, Masini G, et al. Associations of iron deficiency with cardiac function, congestion, exercise capacity and prognosis in heart failure. Eur J Heart Fail. (2025) 27(5):889–900. doi: 10.1002/ejhf.3534
10. Martens P, Tang WHW. Defining iron deficiency in heart failure: importance of transferrin saturation. Circ Heart Fail. (2024) 17(4):e011440. doi: 10.1161/circheartfailure.123.011440
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 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
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. (2023) 44(37):3627–39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195
13. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint

committee on clinical practice guidelines. Circulation. (2022) 145(18):e895–1032. doi: 10.1161/cir.0000000000001063

14. Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. ESC Heart Fail. (2018) 5(5):764–71. doi: 10.1002/ehf2.12333
15. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. (2006) 48(6):1225–7. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.015
16. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. J Am Coll Cardiol. (2007) 50(17):1657–65. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.029
17. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. J Am Coll Cardiol. (2008) 51(2):103–12. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036
18. 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. N Engl J Med. (2009) 361(25):2436–48. doi: 10.1056/nejmoa0908355
19. 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. Eur Heart J. (2015) 36(11):657–68. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385
20. 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
21. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J, et al. 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
22. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet. (2022) 400(10369):2199–209. doi: 10.1016/s0140-6736(22)02083-9
23. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA, et al. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. N Engl J Med. (2023) 389(11):975–86. doi: 10.1056/nejmoa2304968
24. Anker SD, Friede T, Butler J, Talha KM, Placzek M, Diek M, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. JAMA. (2025) 333(22):1965. doi: 10.1001/jama.2025.3833
25. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol. (2016) 32(2):151–9. doi: 10.1016/j.cjca.2015.06.009
26. Vukadinović D, Abdin A, Emrich I, Schulze PC, Von Haehling S, Böhm M. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Clin Res Cardiol. (2023) 112(7):954–66. doi: 10.1007/s00392-023-02207-2
27. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. Eur J Heart Fail. (2023) 25(4):528–37. doi: 10.1002/ejhf.2810
28. Martens P, Augusto SN, Mullens W, Tang WHW. Meta-analysis and metaregression of the treatment effect of intravenous iron in iron-deficient heart failure. JACC Heart Fail. (2024) 12(3):525–36. doi: 10.1016/j.jchf.2023.11.006
29. Ahmed M, Zulfiqar E, Hashmi TM, Zia R, Ashraf H, Naveed MA, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. ESC Heart Fail. (2026) 13(1):xvaf018. doi: 10.1093/eschf/xvaf018
30. Sciatti E, Nesti U, Di Lenarda A. Indirect comparison between ferric carboxymaltose and oral iron replacement in heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. Monaldi Arch Chest Dis. (2021) 91:1703. doi: 10.4081/monaldi.2021.1703
31. Khan MS, Usman MS, Von Haehling S, Doehner W, Stewart Coats AJ. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail. (2020) 7(6):3392–400. doi: 10.1002/ehf2.13146
32. Taha AM, Elsaeidy AS, Nada SA, Sharma S, Ghonaim MM, Ahsan A, et al. Efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in heart failure patients with iron deficiency anemia: a meta-analysis of 6271 patients. Clin Drug

Investig. (2024) 44(12):879–96. doi: 10.1007/s40261-024-01401-y

33. Rangwala BS, Zuhair V, Mustafa MS, Mussarat A, Khan AW, Danish F, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Future Sci OA. (2024) 10(1):2367956. doi: 10.1080/20565623.2024.2367956
34. Padda I, Sebastian SA, Fabian D, Sethi Y, Johal G. The efficacy and safety of ferric carboxymaltose in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diseases. (2024) 12(12):339. doi: 10.3390/diseases12120339
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Br Med J. (2021) 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
36. Moliner P, Comin-Colet J. Iron deficiency and supplementation therapy in heart failure. Nat Rev Cardiol. (2022) 19(9):571–2. doi: 10.1038/s41569-022-00747-0
37. Pieper D, Antoine SL, Mathes T, Neugebauer EAM, Eikermann M. Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. J Clin Epidemiol. (2014) 67(4):368–75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.11.007
38. Hennessy EA, Johnson BT. Examining overlap of included studies in meta-reviews: guidance for using the corrected covered area index. Res Synth Methods. (2020) 11(1):134–45. doi: 10.1002/jrsm.1390
39. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Br Med J. (2017) 358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008
40. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—gRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. (2011) 64(4):383–94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
41. Tanashat M, Abouzid M, Khlidj Y, Abuelazm M, Ramadan A, Altobaishat O, et al. Efficacy and safety of intravenous iron therapy in heart failure patients with iron deficiency: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Med Sci. (2024) 93(4):e1183. doi: 10.20883/medical.e1183
42. Mhanna M, Sauer MC, Al-Abdouh A, Jabri A, Beran A, Barbarawi M, et al. Intravenous iron therapy for patients with iron deficiency and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Bayl Univ Med Cent Proc. (2024) 37(3):466–76. doi: 10.1080/08998280.2024.2326387
43. Mohamed AE, Gadelmawla AF, Kholeif Z, Balbaa E, Awashra A, Elnady M, et al. Ferric carboxymaltose among patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Toxicol. (2026) 26(1):15. doi: 10.1007/s12012-026-10090-2
44. Melenovsky V, Hlavata K, Sedivy P, Dezortova M, Borlaug BA, Petrak J, et al. Skeletal muscle abnormalities and iron deficiency in chronic heart failure. Circ Heart Fail. (2018) 11(9):e004800. doi: 10.1161/circheartfailure.117.004800
45. 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. JAMA. (2017) 317(19):1958. doi: 10.1001/jama.2017.5427
46. Ahmed M, Shafiq A, Javaid H, Singh P, Shahbaz H, Maniya MT, et al. Intravenous iron therapy for heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. ESC Heart Fail. (2025) 12(1):43–53. doi: 10.1002/ehf2.14905
47. 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. Eur J Heart Fail. (2018) 20(1):125–33. doi: 10.1002/ejhf.823
48. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews. Int J Evid Based Healthc. (2015) 13(3):132–40. doi: 10.1097/xeb.0000000000000055
49. Marques P, Vasques-Nóvoa F, Matias P, Vieira JT, Mavrakanas TA, Sharma A, et al. Influence of iron deficiency definition on the efficacy of intravenous iron in heart failure: a meta-analysis of randomized trials. Clin Res Cardiol. (2024). [Online ahead of print]. doi: 10.1007/s00392-024-02557-5
50. Martens P, Dupont M, Dauw J, Nijst P, Herbots L, Dendale P, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy—the IRON-CRT trial. Eur Heart J. (2021) 42(48):4905–14. doi: 10.1093/eurheartj/ehab411
51. Mototani R, Watanabe A, Kuno T, Briasoulis A. Effect of intravenous iron-carbohydrate complexes in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hellenic J Cardiol. (2023) 72:67–9. doi: 10.1016/j.hjc.2023.03.005

52. Núñez J, Miñana G, Cardells I, Palau P, Llàcer P, Fácila L, et al. Noninvasive imaging estimation of myocardial iron repletion following administration of intravenous iron: the myocardial-IRON trial. J Am Heart Assoc. (2020) 9(4):e014254. doi: 10.1161/jaha.119.014254

53. Pintaningrum Y, Yunandari NP. Iron therapy effect on chronic heart failure and iron-deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. Egypt Heart J. (2024) 76(1):116. doi: 10.1186/s43044-024-00545-8

54. Shalabi L, Ibrahim A, Ramadan S, Zreigh S, Shalabi S, Rifai M, et al. Intravenous ferric carboxymaltose for iron deficiency in heart failure patients: a meta-analysis with trial sequential analysis. Eur J Pharmacol. (2025) 1008:178314. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.178314

55. Siontis KC, Ioannidis JPA. Replication, duplication, and waste in a quarter million systematic reviews and meta-analyses. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. (2018) 11(12):e005212. doi: 10.1161/circoutcomes.118.005212

56. Wang H, Li Y, Zhou J, Wang J, Shao J, Yue S, et al. Impact of intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord. (2024) 24(1):695. doi: 10.1186/s12872-024-04368-y