

УДК 616.12-008.334-008.331.1-06-056.5:616.61-0.72.7

Влияние терапии эритропоезином на функциональную способность миокарда у больных с кардиоренальным синдромом

**А.М. Минасян, К.В. Маркосян, Н.Э. Авдалбекян,
И.С. Казинян, Н.А. Гарегинян**

*Кафедра терапии № 3 ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, синдром кардиоренальной анемии, эритропоезин, хроническая болезнь почек, гемодиализ, хроническая сердечная недостаточность

Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП) и ассоциируется с высокой смертностью и повторной госпитализацией [62,81]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) превалируют на всех стадиях ХБП [62], а гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) присутствует у 70-80% этих больных [4] и является фактором риска кардиоваскулярной смертности [47, 56, 63].

Кардиоренальный синдром (КРС) – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Одновременное наличие анемии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ХБП представляет собой синдром кардиоренальной анемии (СКРА) – патологическую триаду с неблагоприятным влиянием на заболеваемость и смертность [19, 27, 66]. Впервые СКРА был описан Silverberg D. et al., как порочный круг с быстрым прогрессированием в терминальную стадию ХБП и дальнейшим развитием ХСН [66, 67]. Анемия присутствует в 1/3 случаев КРС и является неблагоприятным прогностическим фактором как ХСН [44, 64], так и терминальной стадии болезни почек (ТСБП) [21, 31].

У 80% больных нефрологического отделения Tel Aviv Medical Centre с ХПН и анемией отмечается также ХСН, т. е. СКРА [67-70]. Каждый из этих трех состояний повышает риск смертности или вероятность развития ТСБП на 50-100%, а все три вместе увеличивают этот показатель до 300% [13].

Ряд исследований показывает, что анемия играет роль в развитии ГЛЖ у больных с ХБП [14, 29, 30, 75], она предрасполагает к первоначальной дилатации левого желудочка (ЛЖ) с его компенсаторной гипертрофией и дальнейшей систолической и диастолической дисфункцией [61]. Причинами анемии при ТСБП являются недостаточная продукция эритропоэтина пораженными почками, подавление эритропоэза уремическими токсинами, кровопотеря [36].

Ранняя диагностика и лечение анемии эритропоэтином (ЭПО) у больных с ХБП до диализа при соответствующем контроле артериального давления может ограничить или уменьшить ГЛЖ [16, 52] и замедлить дальнейшее прогрессирование функциональных расстройств сердца [65]. Однако только 35 % больных лечатся ЭПО в додиализном периоде, что зачастую обусловлено дороговизной этой терапии [59, 77].

В литературе в основном дискутируется вопрос о применении ЭПО у диализных больных [4, 26, 46, 61], где речь идет о доведении гемоглобина как до высоких, так и более низких уровней, что в конечном итоге приводит к редукции объемов ЛЖ и уменьшению его гипертрофии [18]. Более того, Abd El-Aziz et al. [1] отмечают увеличение массы и объемов ЛЖ у больных с ТСБП без коррекции анемии после 48 недель наблюдения, что подтверждает необходимость ЭПО терапии с целью исправления геометрии ЛЖ, уменьшения его дилатации, объемов и гипертрофии [25, 48], а также улучшения систолической и диастолической функции ЛЖ [1].

Эти данные подтверждают Nikolaev Alu, et al. [43], которые отметили повышение на 50% 5-летней выживаемости у диализных больных в случаях ранней коррекции анемии, что объяснялось ингибированием прогрессирования эксцентрической ГЛЖ. Недавние исследования Khan S. et al. [22] также показывают, что лечение ЭПО при ТСБП ассоциируется с понижением диализной смертности.

Palazzuoli A. et al. [46] при лечении анемии β -эритропоэтином и препаратами железа у больных с ХСН отметили улучшение систолической функции ЛЖ, коррекцию его ремоделирования в сравнении с больными, получающими только железо. Они же выявили при применении препаратов ЭПО у больных с ХСН, ХБП, анемией, 2-м типом КРС улучшение функции сердца и уменьшение размеров ЛЖ. Это согласуется с исследованиями, где анемия при ХСН ассоциируется с повышением смертности, заболеваемости, частой госпитализацией, прогрессированием ГЛЖ и его дилатацией [33]. ЭПО терапия у больных с ХСН улучшает ряд параметров, среди которых функциональный класс недостаточности кровообращения (НК), по New York Heart Association (NYHA), фракция выброса (ФВ), толерантность к физической нагрузке, потребление кислорода и качество жизни [17, 33, 35], а у больных с ХСН, находящихся на гемо-

диализе (ГД), лечение ЭПО приводит к редукции массы ЛЖ и улучшению ФВ [15].

Отсюда следует, что ранняя коррекция анемии до появления симптомов сердечного заболевания приводит к уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений, регрессу ГЛЖ и улучшению его функции [1]. Что касается высокого уровня целевого гемоглобина (13-14 г/дл), Abd El-Aziz et al. [1] не выявили преимущества его влияния на структуру и функцию сердца, отметив как более высокий риск кардиоваскулярных осложнений, так и большую стоимость лечения и рекомендовали придерживаться уровня гемоглобина в пределах 11- 12г/дл.

Обзор литературных данных указывает на то, что лечение анемии у больных с ХБП препаратами ЭПО в додиализном периоде оказывает положительное влияние на диаметр, структуру и функцию ЛЖ [82]. Однако вопрос о целевом уровне гемоглобина у додиализных больных остается открытым, несмотря на то, что полная компенсация анемии не снижает риск кардиоваскулярных осложнений [10, 32, 71].

Недавние исследования демонстрируют преимущество коррекции анемии у больных с поражением почек и ХСН, отмечая влияние как на ГЛЖ, так и на улучшение симптомов НК, по NYHA, повышение толерантности к физической нагрузке и понижение скорости снижения клубочковой фильтрации [35, 57, 58, 70]. Помимо положительного влияния ЭПО на эритропоэз, он ингибирует апоптоз миокардиальных клеток вслед за ишемией/реперфузией и повреждением миокарда, оказывает благоприятный эффект на его ремоделирование, функцию ЛЖ [5, 6, 38, 39, 45, 60, 73, 74, 78].

Возможным механизмом благоприятного влияния терапии ЭПО на систолическую функцию миокарда помимо антианемического эффекта является мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга, что способствует активации сосудистой и миокардиальной регенерации [23]. Между тем известно, что активность эндотелиальных клеток-предшественников снижена как при ХСН, так и ХБП [24]. Что касается ЭПО индуцированной артериальной гипертонии, то она является осложнением лечения анемии этими препаратами [53, 54].

Анемия является фактором риска сердечной недостаточности у больных с ХБП [80] и ассоциируется с эхокардиографически (ЭхоКГ) подтвержденной ГЛЖ у додиализных больных [30]. Нормальная ЭхоКГ к началу ГД отмечается только у 16 % пациентов с ТСБП [47]. Исследование 26 больных с ХСН и анемией, которые получали ЭПО, выявило значительное улучшение толерантности к физическим нагрузкам, что связывали с увеличением доставки кислорода вследствие повышения уровня гемоглобина [35]. К такому же выводу приходят Silverberg D.S. et al., которые отметили при регулярном лечении ХПН препаратами ЭПО у додиализных больных значительное уменьшение частоты госпитализации по поводу

декомпенсации ХСН по сравнению с теми, кто получает ЭПО спорадически или вообще не лечится ЭПО стимулирующими препаратами [66, 67].

Ряд авторов также отмечают при лечении анемии у больных с ХБП препаратами ЭПО повышение гемоглобина и исправление качества жизни [3, 7, 72]. Однако другие исследователи указывают, что высокий уровень гемоглобина может вызвать тромбоз [2], повышение артериального давления и увеличение количества применяемых гипотензивных препаратов [12, 48], цереброваскулярные [48] и кардиоваскулярные осложнения [2, 71], необходимость в более ранней почечно-заместительной терапии [9] и более высокую смертность [2, 71]. Рандомизированное исследование применения двойной дозы ЭПО дарбепозтин-альфа у больных с ХСН и анемией также не показало улучшения NYHA функционального класса, ФВ ЛЖ или Minnesota Living with Heart Failure questionnaire score [79].

В последние годы предпринимались исследования с целью выявления оптимального целевого уровня гемоглобина, используя структурные изменения миокарда, как фактор риска дальнейшего кардиоваскулярного исхода [11, 34]. Parfrey P.S. et al. [48] поддерживают терапию анемии ЭПО, учитывая преимущество воздействия этого лечения на кардиальные структуры. Однако ряд исследователей не рекомендуют достижение высокого уровня гемоглобина при ЭПО терапии, учитывая отмеченные выше осложнения [2, 9, 12, 48, 51, 71], а недавние National Kidney Foundation протоколы придерживаются целевого гемоглобина в пределах 11- 12 г/дл [20]. Последнее нашло подтверждение в Normal Hematocrit Trial исследовании [8], где обследовано 1265 ГД больных с ССЗ, получающих ЭПО, и выявлено при высоком уровне гематокрита незначительное повышение риска кардиоваскулярных осложнений и смерти, отсутствие влияния на частоту госпитализации и значительное улучшение качества жизни. В результате Normal Hematocrit Trial исследования предоставлены протоколы лечения анемии препаратами ЭПО у нефрологических больных с рекомендацией достижения целевого уровня гемоглобина в пределах 11- 12 г/дл [41, 42]. В то же время в ряде исследований больных с ХБП до диализа [9, 71, 76] при лечении ЭПО отмечено повышение риска кардиоваскулярных осложнений и смерти при достижении высокого целевого гемоглобина и, как следствие, US-FDA [76] даны рекомендации при ЭПО терапии придерживаться низкого уровня целевого гемоглобина.

TREAT рандомизированное исследование, включающее 4000 обследуемых, изучало влияние препарата дарбепозтин-альфа на анемию. Авторы определяли воздействие высокого уровня целевого гемоглобина (13 г/дл) на смертность и риск кардиоваскулярных осложнений у больных с ХБП и сахарным диабетом 2 типа и выявили отсутствие понижения риска кардиоваскулярных осложнений и смертности, незначительное улучшение

качества жизни, повышенный риск инсульта, артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений [37, 50].

Анализ проведенных исследований по применению ЭПО в терапии как сердечной, так и почечной недостаточности показывает, что лечение, направленное на восстановление сниженного гемоглобина до определенного уровня, является рациональным подходом и поддерживается клиническими протоколами и рекомендациями. Доказанные недавно антиапоптотические и ангиогенные эффекты ЭПО открывают новые возможности его клинического применения. Ограничение зоны некроза и улучшение систолической функции при остром коронарном синдроме могут явиться одним из возможных новых направлений его применения, учитывая вышеуказанные эффекты ЭПО.

В заключение можно отметить, что результаты этих и других рандомизированных исследований возможно определяют тактику врача и предложат протоколы лечения анемии у больных с КРС как до диализа, так и находящихся на гемодиализе, дадут рекомендации относительно целевого уровня гемоглобина, его влияния на сократительную способность миокарда и качество жизни, возможные осложнения и смертность.

Поступила 17.04.13

Էրիթրոպոէտինով բուժման ազդեցությունը սրտամկանի ֆունկցիայի վրա կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների մոտ

**Ա.Մ. Մինասյան, Կ.Վ. Մարկոսյան, Ն.Է. Ավդալբեկյան, Ի.Ս. Ղազինյան,
Ն.Ա. Գարեգինյան**

Հոդվածում ներկայացված է կարդիոռենալ համախտանիշի սահմանումը, պաթոգենեզը, ազդեցությունը սրտամկանի կծկողական ֆունկցիայի վրա: Մանրամասն վերլուծված է էրիթրոպոէտինով բուժման ազդեցությունը հեմոգլոբինի թիրախային մակարդակի վրա կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների մոտ մինչև հեմոդիալիզը և նրա ընթացքում:

Կարևորվում է սակավարյունության բուժման ազդեցությունը երիկամային և սրտային անբավարարությամբ հիվանդների կյանքի որակի բարելավման, սրտային անբավարարության ախտանիշների լավացման, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տոլեռանտության բարձրացման և կծիկային ֆիլտրացիայի մակարդակի կարգավորման վրա: Ներկայացված տվյալները ապացուցում են էրիթրոպոէտինով բուժման արդյունավետությունը, ինչը հաստատված է կլինիկական

ուղեցուցներով: Վերջիններս հստակեցնում են կարդիոռենալ համախտանիշի բուժման տակտիկան ինչպես մինչև հեմոդիալիզը, այնպես էլ նրա ընթացքում և ազդեցությունը սրտամկանի կծկողական ֆունկցիայի վրա:

Effect of erythropoietin therapy on cardiac functional ability in cardiorenal syndrome patients

A.M. Minasyan, K.V. Markosyan, N.E. Avdalbekyan, I.S. Ghazinyan, N.A. Gareginyan

The definition of cardiorenal syndrome, its pathogenesis and influence on contractile function of myocardium is presented in this article. The effectiveness of erythropoietin treatment is thoroughly evaluated to achieve the target level of hemoglobin before and during hemodialysis in patients with cardiorenal syndrome.

The influence of anemia treatment on life quality, improvement of heart failure symptoms, increasing of tolerance to physical activity, regulation of glomerular filtration rate is important in patients with renal and cardiac insufficiency. The presented data show the effectiveness of erythropoietin therapy which is proved by clinical research and guidelines. The latter affirm the approach to cardiorenal syndrome treatment both before and during hemodialysis and its influence on contractile function of myocardium.

Литература

1. *Abd El-Aziz A. El-Kakand, EmanWagdy* Effect of Erythropoietin Therapy on Cardiac Structural and Functional Changes in End Stage Renal Disease: A Comparative Study of Full versus Partial Anemia Correction . Journal of the Medical Research Institute, JMRI, 2008; Vol. 29, 2: (170- 6).
2. *Besarab A., Bolton W.K. et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N. Engl. J. Med., 1998, 339: 584 –590.
3. *Beusterien K.M., Nissenson A.R., Port F.K.* The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol., 1996, 7: 763–773.
4. *Bossola M., Tazza L., Vulpio C. et al.* Is Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Maintenance Hemodialysis Patients Possible? Semin. Dial., 2008, 21: 422-30.
5. *Caiz, Manalo D.J., Wei G. et al:* Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. Circulation, 2003, 108:79–85.
6. *Calvillo L., Latini R., Kajstura J. et al.* Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:4802–4806.

7. Canadian Erythropoietin Study Group: Association between recombinant human erythropoietin and quality and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ*, 1990, 300: 573–578.
8. *Daniel W. Coyne* The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial. *Kidney International* advance online publication 21 March 2012; doi: 10.1038/ki.2012.76.
9. *Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N.* CREATE Investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355: 2071–2084.
10. *Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Eng. J. Med.*, 2006; 355: 2071–2084. | Article | ISI | CAS |
11. *Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M., Harnett J.D., Murray D.C., Barre PE.* Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000, 11: 912–916.
12. *Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. et al.* Effect of hemoglobin level in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.*, 2000, 58: 1325–1335.
13. *Gilbertson D., Li S., Murray A.M. et al.* Competing risks of death vs ESRD in Medicare beneficiaries age 65p with chronic kidney disease CHF and anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: SA848 (Abstract).
14. *Greaves S.C., Gamble G.D., Collins J.F. et al.* Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994; 24: 768–776.
15. *Himpl H., Hennig L., Rosenberger C. et al.* Effects of optimised heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 2005; 25: 211–220.
16. *Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al.* Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 250–256.
17. *Jin B., Luo X., Lin H. et al.* A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2010; 12: 249–253.
18. *Juan Carlos Ayus, Alans. Go, Fernando Valderrabano, Eduardo Verde* Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney International* (2005) 68, 788–795; doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00458.x
19. *Kazory A. and Ross E. A.* Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, vol. 53, 8, p. 639–647.
20. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007, 50: 529–530.
21. *Keane W.F., Brenner B.M., De Zeeuw D. et al.* The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int.*, 2003; 63: 1499–1507.
22. *Khan S., Xue J., Kazmi W. et al.* Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int.*, 2005, 67: 1038–1046. | Article | PubMed |
23. *Kim E. Jie, Karien van der Putten, Marloes W.T. Bergevoet.* Short- and long-term effects of erythropoietin treatment on endothelial progenitor cell levels in patients with cardiorenal syndrome. *Heart*, 2011 January; 97(1): 60–65. Published online 2010 November 11. doi: 10.1136/hrt.2010.194654
24. *Kim E. Jie, Zaikova M.A., Bergevoet M.W. et al.* Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010; 25: 1875–82. [PubMed]
25. *Kirkpantur A., Kahraman S., Yilmaz R. et al.* The effects of maintenance recombinant human erythropoietin therapy on ambulatory blood pressure recordings: conventional,

- Doppler, and tissue Doppler echocardiographic parameters. *Artif. Organs.*, 2005; 29: 965-72.
26. Kleijn L., de Boer R.A., Voors A.A. Should erythropoietin treatment in chronic heart failure be haemoglobin targeted? *Eur. J. Heart. Fail.*, 2010, Mar;12(3):215-6.
 27. Koniari K., Nikolaou M., Paraskevaidis I. et al. Therapeutic Options for the Management of the Cardiorenal Syndrome. *International Journal of Nephrology*, Vol. 2011 (2011), Article ID 194910, 10 pages. doi:10.4061/2011/194910.
 28. Levin A., Djurdjev O., Thompson C. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005; 46: 799-811.
 29. Levin A., Singer J., Thompson C.R. et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am. J. Kidney Dis.*, 1996; 27: 347-354.
 30. Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 34: 125-134.
 31. Levin A. The relationship of hemoglobin level and survival: direct or indirect effects. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17 [Suppl 5]: 8-13.
 32. Levin A. Understanding recent hemoglobin trials in CKD: methods and lessons learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007;22: 309-312.
 33. Lindenfeld J.A. Prevalence of anemia and the effects on mortality in patients with heart failure. *Am. Heart. J.*, 2005;149:391-401.
 34. London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: Follow-up of an interventional study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12: 2759-2767.
 35. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C. et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*, 2003;107: 294-299.
 36. Massry S.G., Glasscock R.J. Hemopoietic system in uremia. In: Massry SG, Glasscock R.J., eds. *Textbook of nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 1318-24.
 37. Mix T.C., Brenner R.M., Cooper M.E. et al. Rationale—Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.*, 2005, 149: 408 – 413.
 38. Moon C., Krawczyk M., Ahn D. et al. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003;100:11612-11617.
 39. Narula J., Haider N., Virmani R. et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1996;335:1182-1189.
 40. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006; 47: S11- S145.
 41. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 37(1 Suppl 1): S182-S238.
 42. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997; 30(4 Suppl 3): S192-S240. | ISI |.
 43. Nikolaev A.I., Ermolenko V.M., Milovanova L.I., Milovanov I.S. Cardioprotective effect of erythropoietin preparations in patients with chronic renal failure. *Ter. Arkh.*, 2004; 76: 40-3.
 44. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M.B. et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure—results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*, 2006;113(7):986-994. [PubMed]
 45. Ogilvie M., YU. X., Nicolas-Metral V. et al. Erythropoietin stimulates proliferation and interferes with differentiation of myoblasts. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:39754-39761.

46. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F. *et al.* Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am. Heart. J.*, 2007; 154: 645-9.
47. Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D. *et al.* Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996, 11:1277-1285.
48. Parfrey P.S., Foley R.N., Wittreich B.H., Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16: 2180-2189.
49. Patrick S. Parfrey, Maria Lauve, Dominick Latremouille-Viau, Patrick Lefebvre. Erythropoietin Therapy and Left Ventricular Mass Index in CKD and ESRD Patients: A Meta-Analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, April; 4(4): 755-762. doi: 10.2215/CJN.02730608.
50. Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. *et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Eng. J. Med.*, 2009; 361: 2019-2032. | Article |
51. Phrommintikul A., Haas S.J., Elsik M., Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *Lancet*, 2007 369: 381-388.
52. Portoles J., Tarralbo A., Martin P. *et al.* Cardiovascular effect of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997;29: 541-548.
53. Raine A.E., Roger S.D. Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1991,18[Suppl 1]: 76-83.
54. Raine A.E. Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: Implications of erythropoietin therapy. *Lancet*, 1988: 197-100.
55. Rastmanesh M.M., Blyss H.A., Joles J.A., Boer P., Willekes N. *et al.* (2008) Increased expression of SOCS3 in monocytes and SOCS1 in lymphocytes correlates with progressive loss of renal function and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 593: 99-104. [PubMed].
56. Ritz E., Wanner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 3: 920-9.
57. Roger Simon D., Lawrence P. McMahon, Anthony Clarkson. Effects of Early and Late Intervention with Epoetin on Left Ventricular Mass among Patients with Chronic Kidney Disease (Stage 3 or 4): Results of a Randomized Clinical Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004 15: 148-156.
58. Roth D., Smith R.D., Schulman G. *et al.* Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994 24: 777-784.
59. Rutkowski B., Szamotulska K., Dyras P. *et al.* [Pharmacoeconomical aspects of anemia treatment with different epoetin forms]. *Nephrol. Dial. Pol.*, 2002; 6: 165-169. Polish.
60. Saikumar P., Dong Z., Mikhailov V. *et al.* Apoptosis: Definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am. J. Med.*, 1999 107:489-506.
61. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G. *et al.* Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 40:27-33.
62. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 2007, 116: 85-97.
63. Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S., Sniderman A.D. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 1989 36:286-290.
64. Silva R.P., Barbosa P.H.U., Kimura O.S. *et al.* Prevalance of anemia and its association with cardio-renal syndrome. *International Journal of Cardiology*, 2007;120(2):232-236.
65. Silverberg D.S., Blum M., Peer G. *et al.* Anemia during the predialysis period: a key to cardiac damage in renal failure. *Nephron*, 1998; 80: 1-5.
66. Silverberg D., Wexler D., Blum M., Wollman Y. and Iaina A. "The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist?" *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003, vol. 18, 8, suppl., p. viii7-viii12.
67. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. *et al.* The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the

- heart and renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin. Nephrol.*, 2002; 58 [Suppl 1]: S37–S45.
68. *Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al.* The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 141–146.
69. *Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al.* The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 35: 1737–1744.
70. *Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al.* The effect of correction of mild anemia in severe resistant heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37: 1775–1780.
71. *Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al.* (CHOIR Investigators): Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Eng. J. Med.*, 2006; 355: 2085–2098. [Article].
72. *Stone W.J., Graber S.E., Krantz S.B. et al.* Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: A randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Med. Sci.*, 1988, 296:171–179.
73. *Teiger E., Than V.D., Richard L. et al.* Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97:2891–2897.
74. *Tromontano A., Muniyappa R., Black A. et al.* Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an AKT dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003 112:990–994.
75. *Tucker B., Fabbian F., Giles M. et al.* Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.*, 1997; 12: 724–728.
76. US Food and Drug Administration. Public health advisory: erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm054721.htm>. Accessed 19 March 2007.
77. USRDS: The United States Renal Data System. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42 (Suppl. 5): 1–230.
78. *Van Der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. et al.* Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004; 6:853–859.
79. *van Veldhuisen D. J., Dickstein K., Cohen-Solal A. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *European Heart Journal*, 2007, vol. 28, 18, p. 2208–2216.
80. *Walker A.M., Schneider G., Yeaw J. et al.* Anemia as a predictor of CV events in patients with elevated serum creatinine. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006 17: 2293–2298.
81. *Weiner D.E., Tighiouart H., Vlagopoulos P.T. et al.* Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16: 1803–10.
82. *Wirginia Tomczak-Watras, Pawel Stróżecki.* Influence of the 6-month anemia therapy with erythropoietin on renal function and some hemodynamic parameters in predialysis patients. Conflict of Interest: none declared. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2009; 119 (1-2):45–52.