

Новые подходы к ведению больных с кардиоренальным синдромом

А. М. Минасян

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

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая сердечная недостаточность, эритропоэтин, статины

Гетерогенная патофизиология кардиоренального синдрома (КРС) делает его лечение сложной задачей. До настоящего времени нет единой, гарантирующей успех терапии КРС, ввиду того, что каждый больной имеет уникальный анамнез, факторы риска развития и сочетанные заболевания. Немаловажное значение имеет отсутствие исследований у больных с сочетанной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушенной функцией почек, поскольку большинство работ проводилось в популяции с относительно сохранной функцией почек. И, наконец, серьезной проблемой в лечении КРС является развитие резистентности к диуретикам, инотропным средствам, что диктует необходимость нового терапевтического подхода, который включает раннюю диагностику КРС, раннее и продолжительное лечение больных с ХСН и хронической болезнью почек (ХБП), что приведет к сохранению функции почек [16].

Уже на ранней стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) развивается анемия. В консервативной стадии ХПН анемия обнаруживается в 60-80%, а в терминальной стадии – почти в 100% случаев [26]. В норме обмен веществ в миокарде происходит во много раз интенсивнее, чем в других органах. Основным источником энергии для работы миокарда является процесс окисления углеводов. Следовательно, в сердечной мышце, чувствительной к гипоксии, развивающейся при анемии [24], происходят гистологические изменения, приводящие к миокардиодистрофии, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), с прогрессированием в систолическую и диастолическую дисфункцию [12].

Считается, что у больных с ХБП в додиализном периоде с низким уровнем гемоглобина в 70-80% случаев отмечается ГЛЖ [7]. Благоприятное влияние коррекции анемии рекомбинантным эритропоэтином (ЭПО) на функциональное состояние сердца является веским аргументом в пользу целесообразности применения этого препарата на ранних стадиях ХПН [7].

У 80% больных нефрологического отделения Tel-Aviv Medical Center с ХПН и анемией отмечается также ХСН, т.е. синдром кардиоренальной анемии (СКРА) [24]. Каждый из этих трех состояний повышает риск смертности или вероятность развития терминальной стадии болезни почек (ТСБП) на 50-100%, а три вместе увеличивают этот показатель до 300% [9]. Причинами анемии при ТСБП являются недостаточная продукция ЭПО пораженными почками, подавление эритропоэза уремическими токсинами, кровопотеря [18]. Ранняя диагностика и лечение анемии ЭПО у больных с ХБП до диализа при соответствующем контроле артериального давления (АД) может ограничить или уменьшить ГЛЖ [11] и замедлить дальнейшее прогрессирование функциональных расстройств сердца. Однако только 35% больных лечатся ЭПО в додиализном периоде, что зачастую обусловлено дороговизной этой терапии [23].

В литературе в основном дискутируется вопрос о применении ЭПО у диализных больных [15, 21, 24, 25], где речь идет о доведении гемоглобина как до высоких, так и более низких уровней, что в конечном итоге приводит к редукции объемов левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению его гипертрофии. Более того, Abd El-Aziz et al. [1] отмечают увеличение массы и объемов ЛЖ у больных с ТСБП без коррекции анемии, что подтверждает необходимость ЭПО терапии с целью исправления геометрии ЛЖ, уменьшения его дилатации, объемов и гипертрофии, а также улучшения систолической и диастолической функции ЛЖ.

A. Palazzuoli et al. [21] выявили при применении препаратов ЭПО у больных с ХСН, ХБП, анемией, 2-м типом КРС улучшение функции сердца и уменьшение размеров ЛЖ. ЭПО терапия у больных с ХСН улучшает функциональный класс (ФК) недостаточности кровообращения (НК), по New York Heart Association (NYHA), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толерантность к физической нагрузке, потребление кислорода и качество жизни [13], а у больных с ХСН, находящихся на гемодиализе (ГД), лечение ЭПО приводит к редукции массы ЛЖ и улучшению ФВ ЛЖ [10].

Помимо положительного влияния ЭПО на эритропоэз, он ингибирует апоптоз миокардиальных клеток вслед за ишемией/реперфузией и повреждением миокарда, оказывает благоприятный эффект на его ремоделирование, исправляет функцию ЛЖ [27]. 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 [12].

Одним из наиболее эффективных подходов к увеличению продолжительности жизни представителей общей популяции является устранение нарушений обмена липопротеидов. Терапевтическое воздействие на дислиппротеидемию приобретает еще большее значение у пациентов с КРС [2, 19]. Именно у этой категории больных назначение гиполипидеми-

ческих препаратов может не только снизить риск сердечно-сосудистых осложнений [14], но и замедлить формирование нефросклероза и ХПН [5].

Статины благоприятно влияют на почечную гемодинамику, регулируют эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию мезангиальных клеток, оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, повышают почечную перфузию и уменьшают повышенную проницаемость в отношении плазменных белков [6]. Ряд исследований установили, что липидснижающая терапия обладает ренопротективными свойствами, способствуя сохранению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшению протеинурии и торможению прогрессирования почечного поражения [20].

Следовательно, использование статинов, особенно в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [2], является эффективной мерой профилактики КРС у пациентов с высоким риском его развития, улучшает качество жизни и выживаемость [22], а у гемодиализных больных с ХБП может служить вторичной профилактикой кардиоваскулярной смертности [5, 8, 20, 22]. SHARP-группа [3] также указала на положительный эффект статинов как у гемодиализных больных с ХБП, так и у находящихся на ГД, отметив уменьшение количества сердечно-сосудистых катастроф на 17%, что свидетельствует о безопасности и толерантности использования высоких доз статинов у больных с ХБП [14].

Анализ проведенных исследований по применению ЭПО и статинов в терапии как сердечной, так и почечной недостаточности послужил основанием для проведения собственных исследований по изучению влияния терапии ЭПО на структурно-функциональную перестройку миокарда у больных с КРС и ренопротективных свойств лечения статинами у того же контингента больных, что определит тактику врача при лечении пациентов с КРС в гемодиализном и гемодиализном периодах, как с рекомендациями относительно целевого уровня гемоглобина, его влияния на сократительную способность миокарда и качество жизни, возможные осложнения и смертность, так и эффективности липидснижающей терапии в сохранении функции почек и замедлении формирования нефросклероза.

Материал и методы

Изучение влияния терапии бета-эпоэтином на систолическую функцию ЛЖ и гемодинамические показатели проводилось у 86 гемодиализных и у 112 гемодиализных больных с КРС 2, 4 и 5-го типов, которые находились на стационарном лечении в отделении нефрологии и гемодиализа МЦ "Сурб Григор Лусаворич". Все пациенты получали стандартную терапию ХСН, включая сердечные гликозиды, мочегонные и β -адреноблокаторы. Критерием дополнительного лечения ЭПО явилось наличие анемии (гемоглобин ≤ 80 г/л). Исходя из этого, гемодиализные больные

были подразделены на 2 группы. Первую группу составили 23 больных, получавших эпозтин-бета (рекормон) 2000 ЕД п/к три раза в неделю в течение 6 месяцев, вторую группу – 63 больных, находящихся на стандартном лечении. Исходные клинико-инструментальные и лабораторные данные статистически достоверно не отличались в двух обследуемых группах. Из гемодиализных больных 85 пациентов получали рекормон в той же дозе, частоте и продолжительности, а остальные 27 находились на стандартном лечении.

Влияние статинов на функцию почек изучалось у 122 больных с КРС 1, 2, 4-го типов, 43 из которых получали липидснижающую терапию статинами (аторвастатин в дозе 40 мг/с) в течение 12 месяцев (группа 1), контрольную группу составили 79 больных (группа 2), находящихся на стандартной терапии. Уровень холестерина в первой группе больных составлял 6,43 ммоль/л, во второй группе – 5.13 ммоль/л. У больных определялись уровень креатинина в плазме крови и СКФ.

Оценка систолической функции ЛЖ проводилась по модифицированному методу площадь-длина с разделением полости ЛЖ на поперечные диски [17]. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона согласно рекомендациям Американского Общества Эхокардиографии [17]. Функцию почек определяли исходя из уровня креатинина и СКФ по формуле Кокрофта-Голта [4]:

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)} \times 88}{\text{креатинин (мкмоль/л)} \times 72} \times A.$$

Статистическая обработка полученных данных производилась по программе SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., NJ, USA) с определением стандартного отклонения. Достоверность различий оценивалась при помощи парного критерия Вилкинсона. Показатели между двумя группами при дополнительной фармакотерапии оценивались с помощью t-теста Стьюдента. Статистически значимым считался показатель $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

В группе додиализных больных, получавших дополнительную терапию ЭПО (23 больных) в течение 6 месяцев, было выявлено значительное повышение ФВ ЛЖ по сравнению с больными, находящимися на стандартном лечении (63 больных) в течение того же промежутка времени (группа 1 – от $42,9 \pm 1,4$ до $48,7 \pm 1,6\%$, группа 2 (контрольная) – от $50,6 \pm 1,7$ до $51,6 \pm 1,8\%$, $p < 0,01$) (рис. 1).

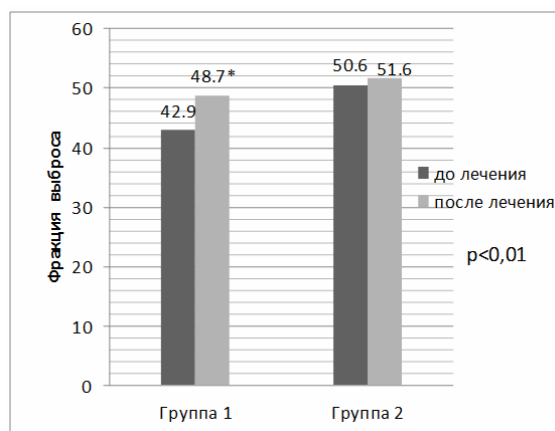


Рис. 1. Влияние терапии эритропоэтином на ФВ ЛЖ у додиализных больных с КРС

У ГД больных, получавших дополнительную терапию ЭПО (группа 1 – 85 больных), было отмечено повышение ФВ ЛЖ через 6 месяцев на 3,9% ($47,3 \pm 0,9\%$ до лечения, $51,2 \pm 0,7\%$ после лечения, $p < 0,01$), что в контрольной группе ГД больных (27), находящихся на стандартной терапии, составляло 0,8 % (рис. 2). Как у додиализных, так и гемодиализных больных, получавших дополнительную терапию ЭПО, наблюдалось улучшение ФК НК по NYHA.

У ГД больных терапия ЭПО в течение 6 месяцев сопровождалась повышением среднего уровня гемоглобина на 20,7 г/л ($75,15 - 95,85$ г/л), что в контрольной группе составляло 8,7 г/л ($101,281 - 109,969$ г/л).

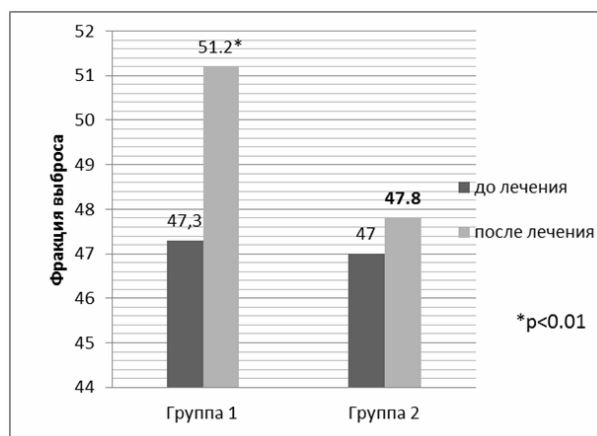


Рис. 2. Влияние терапии эритропоэтином на ФВ ЛЖ у гемодиализных больных с КРС 2, 4, 5-го типов

Вышесказанное, по всей видимости, объясняется увеличением уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и эндотелиальных клеток-

предшественников в сердечной мышце, что способствует неоваскуляризации миокарда [29]. При ХСН гипертрофия без сопутствующего увеличения капиллярной сети приводит к нарушению соотношения потребности и доставки кислорода и питательных веществ, что может быть скорректировано применением препаратов ЭПО в низких дозах, не влияющих на уровень гемоглобина и/или гематокрита с положительным влиянием на функцию сердца [15].

Анемия, являясь одним из основных осложнений как ХБП, так и ХСН, значительно усугубляет клиническое течение и прогноз больных с КРС. Активация неоангиогенеза в ишемизированной миокардиальной ткани способствует как предотвращению прогрессирования ремоделирования миокарда, так и коррекции показателей систолической функции ЛЖ при НК. Более того, ранняя коррекция анемии препаратами ЭПО у ГД и додиализных больных с КРС приводит к регрессии ГЛЖ и исправлению сократительной функции ЛЖ и, как следствие, улучшению симптомов НК, качества жизни и толерантности к физической нагрузке.

Результаты нашего и других исследований, возможно, определяют тактику врача при ведении больных с синдромом кардиоренальной анемии, с предложением протоколов лечения анемии у ГД и додиализных больных с КРС, с рекомендациями относительно целевого уровня гемоглобина, его влияния на сократительную способность миокарда и качество жизни, возможные осложнения и смертность.

Изучение влияния *статинотерапии* на функцию почек у больных с КРС 1, 2, 4-го типов выявило в группе больных, получавших дополнительную терапию статинами (группа 1), статистически достоверное снижение уровня креатинина ($191,7 \pm 21,2 - 152,8 \pm 16,8$ мкмоль/л, $p < 0,01$) (рис. 3) и повышение СКФ почек за период наблюдения и лечения ($37,1 \pm 3,4 - 49,9 \pm 4,8$ мл/мин/1,73м², $p < 0,01$) (рис. 4), что, по-видимому, является следствием улучшения клубочковой функции почек.

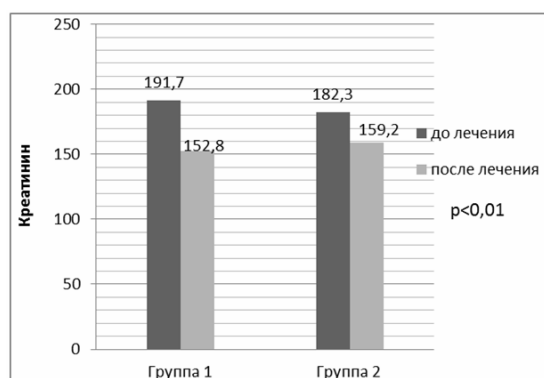


Рис. 3. Влияние статинотерапии на уровень креатинина (мкмоль/л) у больных с КРС 1, 2, 4-го типов

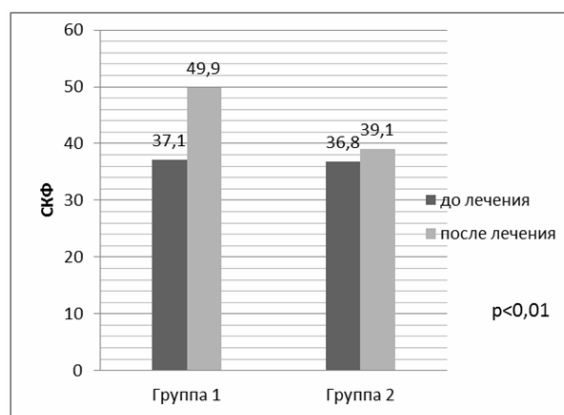


Рис. 4. Влияние статинотерапии на скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) у больных с КРС 1, 2, 4-го типов

Полученные нами данные показывают, что, несмотря на разноречивость ряда исследований по изучению влияния статинов на функцию почек, в частности, усиление протеинурии в популяции больных с ХБП [28], длительное назначение статинов при КРС, когда имеется сопутствующая сердечно-сосудистая патология, представляется обоснованным. По нашему мнению, высокий риск сердечно-сосудистой смертности у этой категории больных диктует назначение статинов у больных с КРС и сопутствующей коронарной болезнью и болезнями периферических артерий, при наличии дислипидемии, у диализных больных с коронарной патологией, у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от стадии ХБП. Однако требует дальнейшего уточнения вопрос влияния статинов на СКФ и уровень креатинина в плазме крови при различных клинико-патогенетических вариантах КРС, что будет способствовать обоснованию их применения у этого контингента больных.

Поступила 12.08.15

Կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների բուժման նոր մոտեցումներ

Ա. Մ.Մինասյան

Էրիթրոպոէտինով բուժման ազդեցությունը հետազոտվել է կարդիոռենալ համախտանիշի (ԿՌՀ) 2, 4, 5 տիպի 86 նախադիալիզային և 112 հեմոդիալիզային հիվանդների մոտ: Էրիթրոպոէտինով լրացուցիչ բուժում ստացած ԿՌՀ հեմոդիալիզային (85) և նախադիալիզային (23) հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ձախ փորոքի արտամղման ֆրակ-

ցիայի բարձրացում և սրտային անբավարարության ֆունկցիոնալ դասի բարելավում: Վերը նշվածը, ամենայն հավանականությամբ, բացատրվում է սրտամկանում անոթային էնդոթելիալ աճի գործոնի և էնդոթելիալ նախորդող բջիջների մակարդակի բարձրացումով, ինչը նպաստում է սրտամկանի նորաանոթավորմանը: Հետևաբար, սակավարյունության երիթրոպոեզիսով վաղ կարգավորումը ԿՌՀ նախադիալիզային և հեմոդիալիզային հիվանդների մոտ նպաստում է ձախ փորոքի կծկողական ֆունկցիայի բարելավման և արյան շրջանառության անբավարարության նշանների, կյանքի որակի, ֆիզիկական տոլեռանտության լավացման:

Երիկամների ֆունկցիայի վրա ստատինաթերապիայի ազդեցությունը ուսումնասիրվել է 112 ԿՌՀ 1, 2, 4 տիպի հիվանդների մոտ, որոնցից 43-ը ստացել են լիպիդ նվազեցնող թերապիա, ինչը նպաստել է կրեատինինի մակարդակի նվազման և կծիկային ֆիլտրացիայի արագության բարձրացման, արդյունք հանդիսանալով երիկամների ֆունկցիայի լավացման: Ստացված տվյալները հիմնավորում են ստատինների երկարատև նշանակումը ԿՌՀ դիալիզիզումիայի և կորոնար պաթոլոգիայի հետ համակցված դեպքերում, ինչը ունի նեֆրոպրոտեկտորային ազդեցություն և նպաստում է սիրտ-անոթային բարդությունների ռիսկի նվազման: Սակայն, ստատինների ազդեցությունը կծիկային ֆիլտրացիայի արագության և պլազմայում կրեատինինի մակարդակի վրա ԿՌՀ տարբեր տիպերի դեպքում հետազոտման կարիք ունի, ինչը կնպաստի այդ դեղամիջոցների նպատակաուղղված կիրառման:

New approach to the management of cardiorenal syndrome patients

A. M. Minasyan

Erythropoietin therapy influence was examined in 86 predialysis and 112 hemodialysis patients with cardiorenal syndrome (CRS) of 2, 4, 5 types. In predialytic (23) and dialytic (85) patients with CRS, who received additional erythropoietin treatment, left ventricular ejection fraction increase and improvement of heart failure functional class were revealed. The above mentioned, apparently, is explained by the increased endothelial growth factor and endothelial progenitor cells in myocardium, promoting to the heart muscle revascularization. Thus, early correction of anemia with erythropoietin in hemodialysis and dialysis patients with CRS will improve left ventricle

contractile function, heart failure symptoms, quality of life and physical activity tolerance.

In 122 patients with CRS of 1, 2, 4 types statin therapy action was examined and in 43 of them, who had lipid lowering treatment, an increase in glomerular filtration rate and decrease in creatinine level in blood due to improvement of kidney function were revealed.

According to the results of our investigations statin treatment is considered efficient in CRS with dyslipidemia and coronary pathology, it possesses a nephroprotective action and decreases the cardiovascular risk. Further research is needed for determining statins' influence in different types of CRS, which will allow their usage in treatment of such patients.

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, v. 29, 2: (170- 6).
2. *Athyros V. G., Katsiki Niki, Konstantinos Tziomalos et al.* Preventing Cardio-renal Syndrome Rather than Treating it: Could Statins Play a Role? *Open Cardiovasc. Med. J.*, 2011; 5: 226–230; Published online 2011 December 2:
3. *Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al.* SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011;377:2181–92.
4. *Cirillo M.* Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J. Nephrol.*, 2010, Mar-Apr;23(2):125-32.
5. *Deshmukh A., Mehta J.L.* Statins and renal disease: friend or foe? *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2011;13(1):57-63.
6. *Douglas K., O'Malley P.G., Jackson J.L.* Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann. Intern. Med.*, 2006; 145: 117–24.
7. *Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N., Eckardt K.U., Macdougall I.C., Tsakiris D., Burger H.U., Scherhag A.* (CREATE Investigators): Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355: 2071–2084.
8. *Epstein M., Vaziri N.D.* Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2012 Feb 21;8(4):214-23.
9. *Gilbertson D., Li S., Murray A.M., Herzog C.A., Collins A.J.* 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)
10. *Hampl 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;25:211–229.
11. *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.
12. *Jie Kim E., Karien van der Putten, Marloes W., Bergevoet T.* 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.
13. *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.

14. Kalaitzidis R.G., Elisaf M.S. The role of statins in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.*, 2011;34:195–202.
15. 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.
16. Koniari K., Marinos Nikolaou, Ioannis Paraskevaidis, and John Parissis Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. *International Journal of Nephrology*, 2011.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A. et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2005, Dec;18(12):1440-63.
18. Massry S.G., Glassock R.J. Hemopoietic system in uremia. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. *Textbook of nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001; 1318-24.
19. McCullough P.A., Verrill T.A. Cardiorenal interaction: appropriate treatment of cardiovascular risk factors to improve outcomes in chronic kidney disease. *Postgrad. Med.*, 2010 Mar;122(2):25-34.
20. Navaneethan S.D., Pansini F., Perkovic V. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009;(2):CD007784.
21. 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
22. Ponte B., Bourquin V., Stoermann-Chopard C. Statins: what is their place in the treatment of chronic kidney insufficiency? *Rev. Med. Suisse*, 2009;5(192):463-6.
23. Rutkowski B., Szamotulska K., Dyras P. et al. Pharmacoeconomical aspects of anemia treatment with different epoetin forms. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2002; 6: 165-169.
24. 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.
25. 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.
26. Valderrabano F., Horl W.H., Macdougall I.C. Pre-dialysis survey on anemia management. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; Vol.18: 89-100.
27. 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.
28. Verhulst A., D'Haese P.C., De Broe M.E. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004 Sep;15(9):2249-57.
29. Westenbrink B.D., Lipsic E., van der Meer P. et al. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization. *Eur. Heart J.*, 2007;28:2018–2027.