

© А.М.Шутов, Ю.В.Саенко, 2006
УДК 611.12:612.111.3

А.М. Шутов, Ю.В. Саенко

ПЛЕОТРОПНЫЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА

A.M. Shutov, Yu.V. Saenko

PLEOTROPIC CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN

Кафедра терапии и профессиональных болезней и кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск, Россия

Ключевые слова: анемия, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, эритропоэтин.

Key words: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, heart chronic failure, myocardial infarction.

Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин с молекулярной массой 30,4 кДа, который продуцируется в почках и в небольших количествах в печени в ответ на гипоксию [1,2]. Основной эффект эритропоэтина заключается в увеличении количества эритроцитов за счет ингибирования апоптоза клеток-предшественников и увеличения пролиферации и дифференциации эритроидных клеток [3,4].

Наличие рецепторов эритропоэтина (ЭПО_р) в сердце и сосудах [5], гладкомышечных клетках [6], нейронах [7] свидетельствует о его сигнальной роли, выходящей за рамки эритропоэза. Существуют изоформы ЭПО_р, через которые проявляются различные биологические эффекты [8]. После связывания ЭПО с рецептором происходит активация JAK/STAT и Ras/MAPK внутриклеточных сигнальных путей [9], которая, в частности, приводит к увеличению экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-X_L, и как следствие, ингибированию апоптоза [10]. Исследования показали, что сигнальные механизмы, запускаемые ЭПО в гепатоэтических клетках, также характерны для нейронов эндотелиальных и гладкомышечных клеток [11].

После выделения из мочи в 1977 году эритропоэтин рассматривался исключительно как регулятор эритропоэза, в последние годы все больше внимания привлекают его плеотропные (дополнительные, не связанные с основным действием) кардиопротективные эффекты [12].

Поскольку препараты ЭПО широко используются в нефрологической практике, а основной причиной смерти больных хронической болезнью почек (ХБП) является кардиоваскулярная патология, представляет интерес проанализировать плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина.

Экспериментальные исследования

Для моделирования острых коронарных событий широко используется модель ишемия/реперфузия. В эксперименте на крысах установлено, что предшествующее ишемии миокарда введение эритропоэтина предотвращает снижение функции сердца, и этот эффект значительно ослабляется, если перед ишемией вводится метиловый эфир N-нитро-L-аргинина (L-NAME, неспецифический ингибитор NO синтазы) или N-(3-(аминометил)бензил)ацетомидин (1,400W, специфический ингибитор индуцибельной NO синтазы) или 5-гидроксидеканоевая кислота (5HD, митохондриальный блокатор K(ATP) каналов), но не паксиллин (ингибитор K(Ca) каналов) [13]. Трехнедельное введение эритропоэтина уменьшает размер инфаркта миокарда у крыс, причем использование ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) вортманнина и ингибитора NO синтазы L-NAME устраняет кардиопротективное действие эритропоэтина [14].

Имеются данные, что ЭПО обеспечивает мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественников (endothelial progenitor cells), которые участвуют в ангиогенезе [15]. Ингибируя апоптоз клеток сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, способствуя мобилизации клеток-предшественников, эритропоэтин действует как ангиогенный фактор, в том числе в миокарде [16,17,18,19]. Введение собакам перед лигированием коронарной артерии ЭПО ограничивает размер инфаркта, по-видимому, в результате неоваскуляризации (увеличение количества капилляров) [20]. На модели ишемия/реперфузия показано, что однократная инъекция 5000 ед/кг ЭПО приводит к ограничению зоны инфаркта и уменьшает воспалительную ин-

фильтрацию за счет ослабления вызванной ишемией/реперфузией активации ядерного фактора-kB (NF-kB) и AP-1. При этом снижается образование фактора некроза опухолей (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6), а эндотелиальные клетки-предшественники обеспечивают неоваскуляризацию [21].

Введение 3000 ед/кг ЭПО за 24 часа до перевязки коронарной артерии приводит к уменьшению размера инфаркта миокарда, при этом отмечается увеличение экспрессии белка теплового шока 70 (Hsp70) и уменьшение экспрессии NF-kB [22]. Ядерный фактор-kB находится в цитоплазме в неактивной форме, ассоциированной с ингибирующим белком I κ Bs, который предотвращает вход NF-kB в ядро. Фосфорилирование или деградация I κ Bs приводят к активации NF-kB с экспрессией определенных генов [23].

Интересно, что на модели экспериментального инфаркта миокарда модифицированный эритропоэтин (карбомиллированный эритропоэтин), лишенный свойств стимулировать эритропоэз, сохраняет антиапоптотический кардиопротективный эффект [24]. Эти данные открывают перспективное направление в создании и использовании новых препаратов эритропоэтина.

Ряд авторов не обнаружили выраженных структурных изменений сердца при использовании эритропоэтина, но отметили благоприятное влияние ЭПО на функциональное состояние сердца [25]. Так, если ЭПО вводился спустя 3 недели после развития инфаркта, то размер постинфарктной зоны не менялся, но улучшалось функциональное состояние сердца [26].

Цитопротективный эффект ЭПО при ишемии/реперфузии обусловлен снижением выраженности апоптоза [23,27], возможно через Jak2 и NF-kB сигнальные пути [28]. Существует мнение, что эритропоэтин снижает апоптоз через Akt-зависимые сигнальные пути [29]. В целом складывается впечатление, что эритропоэтин предотвращает развитие в сердце ишемических изменений через активацию различных внутриклеточных сигнальных путей (MAPK, JAK2/ NF-kB, PI3/Akt) [9,30,31,32]. Механизмы действия ЭПО недостаточно ясны и требуют дальнейшего изучения, но уже имеющиеся данные позволяют считать, что благоприятное действие ЭПО при инфаркте миокарда в значительной степени опосредовано антиапоптотическим действием эритропоэтина [33,34].

Эффект введения ЭПО перед ишемией сходен с ишемическим прекодиционированием (умеренная интермиттирующая ишемия снижает последствия тяжелой ишемии в будущем) [13,35,36]. Клиническое значение эффекта прекодиционирования

очевидно, но подходы для практического использования разработаны недостаточно, в этой связи можно ожидать дальнейших попыток использования эритропоэтина для фармакологического решения проблемы.

Вместе с тем следует с осторожностью переносить в клинику данные, полученные в эксперименте на животных. Так, введение эритропоэтина не влияет на течение экспериментально вызванного инфаркта миокарда у овец, не исключено, что это связано с тем, что разные животные по-разному отвечают на введение препарата [37].

Таким образом, кардиопротективное действие ЭПО при инфаркте миокарда заключается в уменьшении апоптоза, улучшении функции сердца и ограничении зоны инфаркта, а также в благоприятном влиянии на ремоделирование сердца (менее выражена гипертрофия миокарда).

Другим важным направлением использования эритропоэтина является сердечная недостаточность. В отличие от острой коронарной патологии, где пока решение проблемы находится на этапе накопления экспериментальных данных, препараты ЭПО уже широко используются в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, имеющих анемию. Более подробно об этом будет сказано в разделе «клинические исследования». Здесь лишь отметим, что у мышей с сердечной недостаточностью, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом, введение эритропоэтина предотвращает дилатацию и снижение функции сердца, при этом наблюдается уменьшение клеточной инфильтрации и фиброза в миокарде, а также снижение выраженности оксидативного стресса [38].

При доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности, вызванной однократным введением внутрибрюшинно доксорубицина в дозе 15 мг/кг, эритропоэтин уменьшал выраженность дилатации левого желудочка, защищал кардиомиоциты от атрофии и дегенерации, уменьшал клеточную инфильтрацию и развитие фиброза в миокарде [39]. В эксперименте показано, что при воздействии токсических доз доксорубицина эритропоэтин (дарбоэтин альфа) оказывает как кардио, так и ренопротективный эффект, вероятно, за счет ослабления выраженности оксидативного стресса [40]. Ранее нами было показано, что эритропоэтин снижает проявления оксидативного стресса, индуцированного доксорубицином, в почках крыс. Основными механизмами, обеспечивающими защиту почки от доксорубицин-индуцированного оксидативного стресса, являются поддержание уровня восстановленного глутатиона, активация фермен-

Таблица 1

Плеотропные сердечно-сосудистые эффекты эритропоэтина

Плеотропные эффекты эритропоэтина

Изменения структуры и функции
↓ Зона инфаркта
↓ Фиброз в миокарде
↓ Гипертрофия левого желудочка
↓ Функция сердца
↓ Ангиогенез
Изменения клеток
↓ Апоптоз
↓ Эндотелиальные клетки предшественники
↓ Воспалительная клеточная инфильтрация
↓ Атрофия, дегенерация кардиомиоцитов
Биологические маркеры, цитокины
↓ Оксид азота
↓ IL-6
↓ С-реактивный белок
↓ TNF- α
↓ Восстановленный глутатион

тов НАД(Ф)Н:хиноин оксиредуктазы 1 и глутатион-редуктазы [41].

Таким образом, помимо регуляции эритропоэза, эритропоэтин имеет целый ряд плеотропных сердечно-сосудистых эффектов, которые представлены в таблице 1.

Клинические исследования

Анемия наблюдается у трети больных с хронической сердечной недостаточностью и приводит к неблагоприятным структурно-функциональным изменениям сердца и сосудов [42]. Эффективность эритропоэтина в лечении анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью доказана в целом ряде исследований, причем эффект повышается, если одновременно применяются препараты железа [43,44]. Наличие тесной связи между хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью и анемией дало основание ряду авторов говорить о кардиоренальном анемическом синдроме [45]. При всей важности выделения этого синдрома, вряд ли целесообразно ограничиваться треугольником – анемия, сердечная и почечная недостаточность, представляется оправданным более широкое понимание кардиоренальных взаимоотношений, что нашло отражение в концепции кардиоренального континуума [46].

Дефицит эритропоэтина и железа является важной причиной анемии у больных с ХСН, во всяком случае совместное использование препаратов эритропоэтина и железа дает хороший результат, улучшаются клинические проявления и функциональное состояние сердца, снижается число госпитализаций [43], увеличивается переносимость физических нагрузок и повышается качество жизни [44]. Установлено, что при ХСН сывороточный уровень ЭПО коррелирует с уровнем мозгового

натрийуретического пептида (NT-proBNP) и С-реактивного белка [47]. Анемия повышает летальность при хронической сердечной недостаточности [48], а ее коррекция рассматривается как одна из важных задач, которую необходимо решить врачу, проводящему лечение ХСН. Гипоксия, которая свойственна больным с ХСН, должна стимулировать выработку эритропоэтина, однако реально его уровень у больных с ХСН невысок, что пока не находит должного объяснения.

Имеется обширная литература, касающаяся диагностики и лечения анемии у больных хронической болезнью почек, ключевые положения проблемы отражены в Рекомендациях ERA-EDTA 2004 года [49], переведенных на русский язык [50]. В этой связи мы позволим себе не останавливаться подробно на использовании эритропоэтина для лечения анемии у больных ХБП. Отметим лишь, что лечение эритропоэтином больных с почечной недостаточностью и анемией приводит к регрессу гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных как на гемодиализе [51], причем возможен полный регресс ГЛЖ [52], так и на додиализном этапе лечения [53]. Лечение эритропоэтином и препаратами железа больных с хронической сердечной недостаточностью также приводит к регрессу ГЛЖ [54].

Следует отметить, что несмотря на большие успехи, достигнутые благодаря эритропоэтину в лечении анемии у больных ХБП, некоторые аспекты проблемы далеки от разрешения. Так, лечение больных на гемодиализе эритропоэтином в течение 6 месяцев приводит к уменьшению выраженности ГЛЖ, но не влияет на состояние диастолической функции (сохранялась диастолическая дисфункция) [55]. Продолжается дискуссия об оптимальном уровне целевого гемоглобина у больных хронической болезнью почек [52,56,57], однако сегодня уже ясно, что изменения в тканях, наблюдаемые при введении эритропоэтина, не всегда коррелируют с динамикой гемоглобина [58].

Уровень эритропоэтина повышается в острой фазе инфаркта миокарда [59], а эффективность чрезкожной коронарной ангиопластики выше у больных инфарктом миокарда, имеющих высокий уровень эндогенного эритропоэтина [60]. E. Lipsic и соавт. [61] двадцати двум больным с первым инфарктом миокарда вводили однократно дарбопоэтин альфа, гематокрит изменился незначительно, но более чем в 2 раза увеличилось число эндотелиальных клеток-предшественников. Убедительных данных, свидетельствующих о клинической эффективности дарбопоэтина не получено, но важно, что препарат хорошо переносился, не было побоч-

ных эффектов. Авторы делают вывод о необходимости проведения более крупных исследований.

Побочные эффекты при лечении препаратами эритропоэтина больных с кардиологической патологией наблюдаются нечасто. При введении большим инфарктом миокарда очень больших доз ЭПО (в 10 раз превышающих средние) побочные эффекты заключались в увеличении в сыворотке крови уровня АЛТ и АСТ, которые нормализовались спустя 3 месяца, кроме того отмечалось клинически незначимое увеличение содержания гемоглобина [62].

Лекарственные препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин (ингибиторы АПФ), могут ингибировать эритропоэз [63], однако насколько это клинически значимо неясно. Между тем, проблема представляется важной, так как ингибиторы АПФ сегодня являются основой кардио- и нефропротекции.

Таким образом, эритропоэтин, помимо участия в эритропоэзе, имеет многочисленные биологические эффекты. Представленные в настоящем обзоре далеко не полные данные, касающиеся pleotropic эффектов эритропоэтина, свидетельствуют о большом интересе к проблеме и позволяют надеяться на расширение в будущем показаний к клиническому использованию препаратов эритропоэтина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 1988;71(2):524-527
- Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ, Semenza G. Localization of cells producing erythropoietin in murine liver by in situ hybridization. *Blood* 1991;77(11):2497-2503
- Macdougall IC. Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[suppl 2]:23-27
- Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[suppl 2]: 3-8
- 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(20):11612-11617
- Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation* 2002; 106 (23): 2973-2979
- Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S, Akhisaroglu M. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(4):2258-2263
- Brines M, Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int* 2006;70(2):246-250
- Miki T, Miura T, Yano T et al. Alteration in erythropoietin-induced cardioprotective signaling by postinfarct ventricular remodeling. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317(1):68-75
- Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt8):1281-1283
- Fisher JW. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* 2003;228(1):1-14
- Schwartzberg S, Ben-Shoshan J, Keren G et al. The role of erythropoietin in myocardial protection: potential mechanisms and applications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4(1): 41-50
- Joyeux-Faure M, Ramond A, Beguin PC et al. Early pharmacological preconditioning by erythropoietin mediated by inducible NOS and mitochondrial ATP-dependent potassium channels in the rat heart. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(1):51-56
- Bullard AJ, Yellon DM. Chronic erythropoietin treatment limits infarct-size in the myocardium in vitro. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(5):333-336
- George J, Goldstein E, Abashidze A et al. Erythropoietin promotes endothelial progenitor cell proliferative and adhesive properties in a PI 3-kinase-dependent manner. *Cardiovasc Res* 2005;68(2):299-306
- Akimoto T, Kusano E, Inaba T et al. Erythropoietin regulates vascular smooth muscle cell apoptosis by a phosphatidylinositol 3 kinase-dependent pathway. *Kidney Int* 2000; 58(1):269-282
- Jaquet K, Krause K, Tawakol-Khodai M et al. Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential. *Microvasc Res* 2002;64(2):326-333
- Carlini RG, Alonzo EJ, Dominguez J et al. Effect of recombinant human erythropoietin on endothelial cell apoptosis. *Kidney Int* 1999;55(2):546-553
- Carlini RG, Reyes AA, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis in vitro. *Kidney Int* 1995; 47(3):740-745
- Hirata A, Minamino T, Asanuma H et al. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):176-184
- Hori WH, Ertl G. Anaemia and the heart. *Eur J Clin Invest* 2005;35 [Suppl 3]:20-25
- Xu B, Dong GH, Liu H et al. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates myocardial infarct size: a possible mechanism involves heat shock Protein 70 and attenuation of nuclear factor-kappa B. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35(2):161-168
- Guijarro C, Egido J. Transcription factor kappa B (NF-kB) and renal disease. *Kidney Int* 2001;59(2):415-424
- Moon C, Krawczyk M, Paik D et al. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(3): 999-1005
- Hale SL, Sesti C, Kloner RA. Administration of erythropoietin fails to improve long-term healing or cardiac function after myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46(2):211-215
- van der Meer P, Lipsic E, Henning RH et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):125-133
- Spandou E, Tsochnikas I, Karkevelas G et al. Erythropoietin attenuated renal injury in experimental acute renal failure ischemic/reperfusion model. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):330-336
- Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappa B signalling cascades. *Nature* 2001;412(6847):641-647
- Tramontano AF, Muniyappa R, Black AD et al. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308(4):990-994
- Rafiee P, Shi Y, Su J et al. Erythropoietin protects the infant heart against ischemia-reperfusion injury by triggering multiple signaling pathways. *Basic Res Cardiol* 2005; 100 (3): 187-197
- Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Hematopoietic factor erythropoietin fosters neuroprotection through novel signal transduction cascades. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(5):503-514

32. Bogoyevitch MA. An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection. *Cardiovasc Res* 2004;63(2):208-216
33. Guglin ME, Koul D. Cardiovascular effects of erythropoietin: anemia and beyond. *Cardiol Rev* 2006;14(4):200-204
34. Tada H, Kagaya Y, Takeda M et al. Endogenous erythropoietin system in non-hematopoietic lineage cells plays a protective role in myocardial ischemia/reperfusion. *Cardiovasc Res* 2006;71(3):466-477
35. Baker JE. Erythropoietin mimics ischemic preconditioning. *Vascu Pharmacol* 2005;42(5-6):233-241
36. Cai Z, Manalo DJ, Wei G et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003;108(1):79-85
37. Olea FD, Vera Janavel G et al. High-dose erythropoietin has no long-term protective effects in sheep with reperfused myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(6):736-741
38. Li Y, Takemura G, Okada H et al. Reduction of inflammatory cytokine expression and oxidative damage by erythropoietin in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2006; 71(4):684-694
39. Li L, Takemura G, Li Y et al. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113(4):535-453
40. Noiri E, Nagano N, Negishi K et al. Efficacy of Darbepoetin in Doxorubicin-Induced Cardiorenal Injury in Rats. *Nephron Exp Nephrol* 2006;104(1):e6-e14
41. Саенко ЮВ, Шутов АМ, Напалкова СМ, Селиванова ОС. Эритропоэтин снижает проявления оксидативного стресса, индуцированного доксорубицином, в почках крыс. *Нефрология* 2005;9(2):96-100
42. Lewis BS, Karkabi B, Jaffe R et al. Anaemia and heart failure: statement of the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 [Suppl 7]:3-6
43. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (7): 1775-1780
44. Mancini DM, Katz SD, Lang CC et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(2):294-299
45. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A et al. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006; 38 (2): 295-310
46. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;(9)3:7-15
47. George J, Patal S, Wexler D et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1304-1309
48. Wexler D, Silverberg D, Blum M et al. Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 [Suppl 7]:11-15
49. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19[Suppl 2]
50. Пересмотренные Европейские рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. *Анемия* 2005;3:6-60
51. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002;61[Suppl 80]:35-38
52. Hampf H, Hennig L, Rosenberger C et al. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2005;25(3):211-220
53. 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(2):250-256
54. Manolis AS, Tzeis S, Triantafyllou K et al. Erythropoietin in heart failure and other cardiovascular diseases: hematopoietic and pleiotropic effects. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5(5):355-375
55. 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(12):965-972
56. Levin A, Djurdjev O, Thompson C et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):799-811
57. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2180-2189
58. Coussons PJ, Baig S, Fanutti C, Grant R. Novel tissue remodeling roles for human recombinant erythropoietin. *Biochem Soc Trans* 2005;33(5):1129-1130
59. Anton Martinez J, Ojeda Ortega J, Gonzalez Blanco P et al. Increased levels of erythropoietin in the initial phase of acute myocardial infarction. *An Med Interna* 1997;14(9):459-461
60. Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J et al. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(9):1406-1412
61. Lipsic E, van der Meer P, Voors AA et al. A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alfa in patients with acute myocardial infarction: a randomized feasibility and safety study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20(2):135-141
62. Shin DH, Kwon YI, Choi SI et al. Accidental ten times overdose administration of recombinant human erythropoietin (rh-EPO) up to 318,000 units a day in acute myocardial infarction: report of two cases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98 (2): 222-224
63. Vasu S, Kelly P, Lawson WE. Anemia in heart failure—a concise review. *Clin Cardiol* 2005;28(10):454-458

Поступила в редакцию 08.09.2006 г.