

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНА НА ПРЕДИАЛИЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**В.М. Ермоленко,
А.Ю. Николаев**

*Кафедра нефрологии
и гемодиализа РМА ПО, Москва*

Контакты: Валентин Михайлович Ермоленко nephrology@mail.ru

Проанализированы данные международных и многоцентровых национальных исследований влияния ранней коррекции анемии эритропоэтином на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность больных хронической болезнью почек (ХБП). Хотя кардиопротективный эффект коррекции почечной анемии доказан, остается открытым вопрос о целевом уровне гемоглобина, который должен достигаться в результате лечения. Предполагается, что для больных ХБП с сердечно-сосудистой патологией, пребывающих в состоянии оксидативного стресса, «физиологическими» являются более низкие, чем у здоровых, уровни гемоглобина и гематокрита. Необходимо учитывать возможность снижения антианемического действия эритропоэтина при его комбинации с иммунодепрессивной, противовирусной терапией, а также с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы. С другой стороны, эритропоэтин в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в дозах, превышающих терапевтические, сохраняет свой кардиопротективный эффект несмотря на неполную коррекцию анемии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, эритропоэтин, кардиальная смертность, кардиопротекция

CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ERYTHROPOIETINS AT PREDIALYSIS STAGES OF CHRONIC RENAL DISEASES

V.M. Yermolenko, A.Yu. Nikolayev

Department of Nephrology and Hemodialysis, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The paper analyzes the data of international and multicenter national studies of the impact of early erythropoietin correction of anemia on cardiovascular morbidity and mortality in patients with chronic renal disease (CRD). Although the cardioprotective effect of renal anemia correction has been proven, the problem associated with target hemoglobin to be achieved during therapy remains open. It is suggested that the lower levels of hemoglobin and hematocrit are «physiological» in CRD patients with cardiovascular diseases under oxidative stress than in healthy individuals. It should be borne in mind that the antianemic effect of erythropoietin may reduce when co-administered with immunosuppressive or antiviral therapy, as well as with renin-angiotensin blockers. On the other hand, the effect of erythropoietin in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors is higher than therapeutic ones despite incomplete anemia correction. Erythropoietin maintains its cardioprotective effect.

Key words: chronic renal disease, anemia, erythropoietin, cardiac death, cardiac protection.

Анемия — независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при хронической болезни почек

Здоровый миокард толерантен к снижению гемоглобина (Hb) [1]. Однако в условиях недостаточного снабжения кислородом у больных сохраняется тахикардия, снижается коронарный резерв и происходит перераспределение внутрисердечного кровотока с уменьшением субэндокардиального и увеличением субперикардиального кровоснабжения [2]. При коронарном стенозе даже умеренная анемия манифестирует ишемией миокарда [3]. По данным Z. Georgiev и M. Georgiev [4], у женщин с же-

лезодефицитной анемией развиваются структурные изменения миокарда, подвергающиеся обратному развитию при коррекции анемии препаратами железа.

У больных с хронической болезнью почек (ХБП) снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по мере прогрессирования заболевания закономерно сопровождается развитием анемии и патологическими изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Снижение уровня Hb наблюдается уже при СКФ менее 70 мл/мин у мужчин и ниже 50 мл/мин у женщин, а частота выраженной анемии (Hb < 11 г/дл) колеблется от

1% при СКФ 60 мл/мин до 9 и 33% при СКФ 30 и 15 мл/мин соответственно [5]. У больных сахарным диабетом анемия развивается при более высоких значениях СКФ: у мужчин при клиренсе креатинина 90 мл/мин и у женщин — 70 мл/мин. При микроальбуминурии развитие анемии отмечается на фоне еще более ранних стадий нарушения функции почек [6]. 20% больных диабетической нефропатией при переходе в III стадию ХБП имеют выраженную анемию [7].

Анемически гипоксическая вазодилатация повышает активность симпатической нервной системы, вызывая тахикардию и увеличение венозного возврата с повышением ударного и минутного объемов. Последнему способствует и гипергидратация, свойственная больным с хронической почечной недостаточностью (ХПН) вследствие задержки натрия и воды. Формирующийся гиперкинетический тип кровообращения и ремоделирование миокарда индуцируют развитие эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), частота которой коррелирует со степенью анемии [8, 9].

У 58—63 % больных с преддиализной ХПН обнаруживается ГЛЖ с положительной корреляцией между индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и систолическим, диастолическим и пульсовым АД и отрицательная зависимость между ИММЛЖ и уровнем Hb [9, 10]. Перед поступлением на заместительную почечную терапию (ЗПТ) ГЛЖ наблюдается у 74% больных [11]. Только у 16% больных ХБП, поступающих на ЗПТ, сохраняется нормальная ЭКГ [12]. У 75—80% больных с терминальной уремией развивается дилатационная кардиомиопатия с систолической дисфункцией и высоким риском застойной сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, нарушений ритма сердца [13]. Риск развития застойной сердечной недостаточности усугубляется диастолической дисфункцией, которая наблюдается у 75% больных на ЗПТ [14]. У больных диабетом диастолическая дисфункция ассоциирована с анемией [15].

При выраженной ГЛЖ смертность увеличивается в 4 раза, риск острого инфаркта миокарда (ОИМ) — в 3—6 раз [16]. В первые 3 года после перенесенного ОИМ у больных ХПН отмечается крайне высокая смертность, что объясняется снижением гемодинамической адаптации и неоангиогенеза миокарда при анемии [13]. Снижение уровня Hb на 1 г/дл ассоциировано с повышением смертности на 18—25% [17].

Анемия у больных с ХПН обусловлена многими факторами — повышенной кровоточивостью, уменьшением продолжительности жизни эритроцитов, дефицитом железа, некоторых биологически активных веществ (фолиевой кислоты, карнитина), хроническим воспалением, у пациентов на

ЗПТ — неадекватностью диализа, кровопотерями, бионесовместимостью диализных мембран. Однако основным патогенетическим звеном является нарушение существующей в норме обратной зависимости между гематокритом и продукцией эритропоэтина (ЭП), благодаря которой снижение гематокрита сопровождается увеличением продукции ЭП. У больных с ХПН этого не происходит из-за нарушения взаимодействия почечных интерстициальных фибробластов, капилляров и клеток тубулярного эпителия, необходимого для обеспечения нормального гемопоэза. У больных с диабетической нефропатией интерстициальные изменения развиваются на начальных стадиях заболевания, чем в определенной степени объясняются раннее развитие анемии и ее выраженность. Усугубляют анемию диабетическая автономная (вегетативная) нейропатия и ускоренная деградация HIF (hypoxia inducible factor) — фактора, индуцируемого гипоксией, регулирующего транскрипцию гипоксических генов, включая ген ЭП, и медиаторов, в частности эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) [7].

Помимо уменьшения снабжения кислородом органов и тканей существующая анемия вызывает гипоксию, индуцирует оксидативный стресс и продукцию провоспалительных цитокинов, что отрицательно влияет на ответ к ЭП и состояние сердечно-сосудистой системы [18—20]. Например, в работе W. Siems и соавт. [21] выявлена прямая зависимость между концентрацией в плазме больных ХБП 4-гидроксиналеона и других продуктов окисления холестерина и ИММЛЖ.

Кардиопротективные эффекты эритропоэтина при ХБП

В соответствии с опубликованными «Рекомендациями» [22, 23] лечение анемии осуществляется ликвидацией дефицита железа и микронутриентов (фолиевой кислоты), обеспечением адекватности ЗПТ, супрессией избыточной продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) и назначением оригинальных препаратов ЭП, постоянного активатора рецепторов ЭП (CERA), регистрация которого в России ожидается в ближайшем будущем, или ЭП-миметика (Nemadid), прошедшего II фазу клинических исследований. Во всех «Рекомендациях» целевой уровень Hb как для больных на ЗПТ, так и с преддиализной ХПН должен составлять 11,0 г/дл или выше. У подростков [24] и у взрослых [25, 26] на ЗПТ коррекция анемии уменьшает частоту госпитализаций и повышает выживаемость [27], у пациентов на ЗПТ и с преддиализной ХПН вызывает обратное развитие ГЛЖ и снижение ИММЛЖ [28, 29]. У последних замедляется прогрессирование ХПН [30]. C. Kovesdy и соавт. [31] при длительном наблюдении за больными ХБП установили, что чем ниже исходный уровень Hb, тем выше риск исхода в терминальную уре-

мию. А. Levin [32], располагающий опытом лечения анемии у 3000 больных в начальной стадии ХБП, рекомендует с целью замедления прогрессирования ХБП и снижения смертности при последующей ЗПТ начинать раннюю коррекцию анемии, поскольку само повышение концентрации ЭП в сыворотке способно предупреждать апоптоз кардиомиоцитов и замедлять развитие ГЛЖ эксцентрического типа. Эти данные согласуются с нашими наблюдениями, согласно которым ранняя коррекция анемии обеспечивает увеличение 5-летней выживаемости больных на ЗПТ [9].

Наилучшая выживаемость наблюдается у больных с уровнем Hb от 12,0 до 13,0 г/дл [26], в то время как не только более низкие, но и более высокие значения Hb часто оказывают негативное влияние на выживаемость. Так, А. Singh и соавт. [33] в открытом исследовании CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal Insufficiency) назначали прокрит 1432 больным с СКФ от 15 до 50 мл/мин. У 715 больных целевой уровень Hb был 13,5 г/дл (1-я группа), у 717 — 11,3 г/дл (2-я группа). Всего у больных наблюдалось 222 серьезных осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — ОИМ, застойная сердечная недостаточность (у 78), в том числе 125 в 1-й группе и 97 во 2-й. Умерли 65 (29,3%) больных и 101 были госпитализированы по поводу сердечной недостаточности. У больных 1-й группы не отмечено улучшения качества жизни.

В известном исследовании CREATE, в котором участвовали 603 пациента, не отмечено влияния ранней полной коррекции анемии (Hb 13,0—15,0 г/дл) у преддиализных больных на риск сердечно-сосудистых осложнений [34].

За 1 год до опубликования приведенных международных исследований были закончены меньшие по числу участников национальные исследования в Канаде [35], Великобритании [36] и Австралии [37]. Эти и ранее выполненные исследования [38], не ставя под сомнение необходимость коррекции анемии у больных ХПН, оставляют открытым вопрос о целевом уровне Hb, который целесообразно достигать в результате этой коррекции. Не исключено, что для больных ХПН с сердечно-сосудистой патологией, пребывающих в состоянии оксидативного стресса, «физиологичными» являются более низкие, чем у здоровых, уровни Hb и гематокрита.

G. Strippoli и соавт. [39] провели анализ 22 контролируемых рандомизированных исследований, выполненных с 1989 по 2005 г., посвященных проблеме целевого уровня Hb, и пришли к заключению, что Hb > 13,3 г/дл не приводит к достоверному снижению смертности по сравнению с Hb 12,0 г/дл у больных на ЗПТ и с преддиализной ХПН. Риск развития терминальной уремии и более раннего начала диализа достоверно не различался. У больных

с субнормальным уровнем Hb был значимо ниже уровень АД, но увеличивался риск судорожных припадков. Уровень Hb не влиял на частоту тромбозов сосудистого доступа.

Резистентность и снижение ответа на ЭП

Дефицит железа — самая частая причина снижения ответа на препараты ЭП. Дефицит железа (ферритин крови менее 100 мкг/л, коэффициент насыщения трансферрина — КНТ — ниже 20%) корректируется препаратами железа (в России внутривенно применяют только сахарат железа — венофер). Венофер вводят внутривенно из расчета 100—200 мг элементарного железа в неделю под контролем ферритина и КНТ. Оптимальными считаются значения ферритина 200—500 мкг/мл и КНТ 30—50%. Если у больного ХБП со сниженным ответом на ЭП отсутствуют признаки дефицита железа, необходимо исключить бактериальные инфекции (повышение уровня С-реактивного белка сыворотки крови более 50 мг/л), скрытую хроническую кровопотерю, активность системных заболеваний соединительной ткани, онкологические заболевания, тяжелый уремический гиперпаратиреоз, неадекватный режим ЗПТ, негативное влияние лекарственной терапии.

Современное активное лечение ХБП характеризуется возрастанием роли этиологической терапии, увеличением доз и сроков патогенетической иммунодепрессивной терапии, интенсификацией применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы — РАС (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ и блокаторов АТ1-рецепторов), отличающихся наиболее выраженным кардиопротективным и нефропротективным действием. Достигнутое с помощью активной терапии ХБП снижение протеинурии и креатинина крови приводит к существенному уменьшению риска кардиальной смертности, однако такая терапия часто сопровождается побочными эффектами с нарастанием анемии и увеличением потребности в ЭП [40—42], усугублением традиционных и уремических факторов риска сердечно-сосудистой смертности [43—45]. Самая частая причина снижения ответа на ЭП — ятрогенная железодефицитная анемия за счет эрозивных желудочно-кишечных микрокровоотечений. Причиной образования эрозий является лечение глюкокортикостероидами (ГКС), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая аспирин, прямыми и непрямыми антикоагулянтами. ИАПФ нередко усиливают анемию за счет блокады РАС и накопления эндогенного ингибитора эритропоэза — тетрапептида AcSDKP [46]. Анемия, вызванная цитостатиками и противовирусными препаратами, может осложняться резистентностью к ЭП, вызывая необходимость увеличения дозы препарата. При этом

цитостатики могут индуцировать гипопластическую анемию (за счет миелотоксического эффекта, экспрессии провоспалительных цитокинов), аутоиммунную — вследствие глубокой иммунодепрессии с активацией цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, микоплазм (гемолитическая анемия) или репликацией HCV, HBV, парвовируса B19 (парциальная красноклеточная аплазия — PRCA), а также гемолитическую неиммунную анемию [41, 42, 47].

Усугубление факторов риска сердечно-сосудистой смертности активной терапией ХБП проявляется лекарственной гипертензией, изолированной, в рамках медикаментозного синдрома Кушинга, при метаболическом синдроме, вызванном терапией ВИЧ-нефропатии (HAART), при лечении HCV+нефрита (гепатита) пегилированным интерфероном- α [43, 45], лекарственная гипертензия может усиливать индуцированную ЭП. Характерны также гиперурикемия, дислипидемия, инсулинорезистентность, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, синтеза витамина D и продукции ПТГ с сосудистой кальцификацией.

При гипопластической или неиммунной гемолитической анемии, развивающейся при активном лечении ХБП, снижение дозы и мониторинг концентрации в сыворотке миелотоксичного цитостатика (азатиоприн, циклофосфан, сиролимус, метотрексат, микофенолата мофетил) или противовирусного препарата (зидовудин, рибавирин) нормализует ответ на ЭП.

При ятрогенной железодефицитной анемии ликвидация дефицита железа снижает потребность в ЭП на 50—70% [48].

При ятрогенной аутоиммунной гемолитической анемии продолжение лечения ЭП часто неэффективно. Показана отмена аллергизирующего препарата (антибиотики, НПВП, моноклональные антицитокиновые антитела). При PRCA отменяют ЭП

до исчезновения из крови антител к нему, при тяжелом гемолизе увеличивают дозы ГКС, цитостатиков. Большинство случаев PRCA наблюдалось после применения ЭП-альфа (эпрекса) подкожно [49]. В настоящее время после устранения сенсibilизирующих факторов частота PRCA резко снизилась [50], однако для подкожного введения в связи с большим удобством и с меньшей болезненностью инъекций предпочтительно применение ЭП-бета (рекормона). У больных ХБП рекормон вводится с помощью шприца-ручки (Rесо-Pen) подкожно 1—2 раза в неделю амбулаторно самим пациентом.

Снижение дозы ИАПФ усиливает антианемическое действие ЭП без увеличения его дозы. В то же время низкие дозы ИАПФ (блокаторов АТ1-рецепторов) не обеспечивают полной блокады активированной РАС, что не позволяет осуществлять кардио- и нефропротекцию и контроль за индуцированной ЭП гипертензией. У больных ХБП выраженная активация РАС в почечной ткани и в миокарде нередко (при ишемической болезни почек, ВИЧ-нефропатии) сочетается со стойким повышением в крови уровня АПФ и АП [43]. Применение высоких (в 2—3 раз выше средних терапевтических) доз ИАПФ или блокаторов АТ1-рецепторов минимизирует риск «эритропоэтиновой» гипертензии, но препятствует коррекции анемии за счет снижения ответа на эпоэтин [51]. ЭП в комбинации со «сверхвысокими» дозами ИАПФ (блокаторов АТ1-рецепторов) несмотря на неполную коррекцию анемии сохраняет свой кардиопротективный эффект, повышая в крови уровень эндотелиальных стволовых клеток и ускоряя их дифференциацию [52], а также предупреждая апоптоз кардиомиоцитов [53] и активируя неоангиогенез в ишемизированном миокарде [54]. В настоящее время проходят испытание лишённые антианемического эффекта дериваты ЭП, обладающие свойствами цитопротекции [55].

ЛИТЕРАТУРА

1. Viele M., Feiner J. Human cardiovascular and metabolic response to acute severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279: 317—21.
2. Wilkerson D., Rosen A., Sehgal L. Limits of cardiac compensation in anemic baboons. *Surgery* 1988;103:665—70.
3. Levey P., Kim S., Eskel P. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol* 1993;265:340—9.
4. Georgiev Z., Georgiev M. Compensatory adaptive changes in microcirculation and LV function in patients with chronic iron deficiency anemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997;17:21—30.
5. Hsu C., McCulloch C., Curhan G. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the USA: results from the 3-d National Health and Nutrition Examination. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504—51.
6. Ritz E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (Suppl 6):21—5.
7. Thomas M. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Proc Nephrol* 2007;3:20—30.
8. Levin A., Thompson C.R. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in Hb. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125—34.
9. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю., Милованова Л.Ю. Кардиопротективный эффект препаратов эритропоэтина у больных ХПН. *Тер арх* 2004;76(9):40—3.
10. Волгина Г.В. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с додиализной почечной недостаточностью. *Кардиоваск тер профилактик* 2002;(1):68—75.
11. Foley R.N., Parfrey P., Harnett J. Clinical and echocardiographic disease in patients starting ESRD therapy. *Kidney Int* 1995;47:186—92.
12. Parfrey P., Foley R., Harnett J. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol*

- Dial Transplant 1996;11:1277—85.
13. Amann K., Ritz E. Microvascular disease - the Cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1493—503.
14. Шутов А.М., Мардер Н.Я., Хамидулина Г.А. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ* 2005;7(2):140—4.
15. Srivastova P., Thomas M., Calafiore P. Diastolic dysfunction in association with anaemia in patients with diabetes. *Clin Sci* 2006;110:109—16.
16. Eknayan G. Cardiovascular mortality and morbidity in dialysis patients. *Miner. Electrolyte Metab* 1999;25:100—4.
17. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53—61.
18. Fellner S., Lang R., Newmann A. Cardiovascular consequences of correction anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney Int* 1993;44:1309—15.
19. Raine A., Seymour A., Roberts A. Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure. *J Clin Invest* 1993;92:2934—40.
20. Hunter J., Chien K. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999;341:1276—95.
21. Siems W., Quast S., Carluccio F. Oxidative stress in cardiorenal anemia syndrome: correlations and therapeutic possibilities. *Clin Nephrol* 2003;60 (Suppl 1):22—30.
22. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37:182—238.
23. Российские национальные рекомендации по лечению анемии при хронической болезни почек. *Анемия* 2006;(3):3—19.
24. Amaral S., Hwang W., Fivush B. Association of mortality and hospitalization with achievement of adult Hb targets in adolescents maintained on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2878—85.
25. Robinson B., Joffe M., Berns J. Anemia and morbidity in hemodialysis patients accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int* 2005;68:2327—30.
26. Regidor D., Kopple J., Kovesdy C. Association between changes in Hb and administered erythropoiesis stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1181—91.
27. Locatelli F., Conte F., Marcelli D. et al. The impact of hematocrit level and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity - the experience of Lombardy dialysis registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1642—4.
28. Kausz A.T., Obrador G.T., Pereira B.J. Anemia management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000;36(Suppl 3):39—51.
29. Ayus J.C., Go A.S., Valderrabano F. et al.; Spanish Group for the Study of the Anemia and Left Ventricular Hypertrophy in Pre-dialysis Patients. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney Int* 2005;68(2):788—95.
30. Kuriyama S., Tomonari H., Yoshida H. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure. *Nephron* 1997;77:176—85.
31. Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:560—4.
32. Levin A., Djurdjev O., Duncan J. Hemoglobin at time of referral prior of hemodialysis predicts survival: an association of Hemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:370—7.
33. Singh A., Szczech L., Tang K. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085—98.
34. Drueke T., Locatelli F., Clyne N. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071—84.
35. 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.
36. Macdougall I.C., Temple R.M., Kwan J.T. Is early treatment of anaemia with epoetin- α beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):784—93.
37. Rodger S., McMahon L., Clarkson A. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic renal disease: results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148—56.
38. Besarab A., Bolton J., Brown J. The effect 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—90.
39. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Craig J.C. Haemoglobin and haematocrit targets for the anemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev* 2006;(4):CD 003967.
40. Macdougall I.C. ACE inhibitors and Erythropoietin responsiveness. *Am J Kidney Dis* 2001;38:649—51.
41. Afzali B., Al-Khoury S., Shah N. Anemia after renal Transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:519—37.
42. Bagnis C.I., Du Montcel S., Fonfrede M. Changing electrolyte and acido-basic profile in HIV - infected patients in the HAART Era. *Kidney Int* 2006;69:131—8.
43. Jung O., Bickel M., Ditting T. Hypertension in HIV-1 - infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2250—8.
44. Jerico C., Knobel H., Montero M. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics and related factors. *Diabetes Care* 2005;28:132—7.
45. Russo M.W., Ghalib R., Sigal S. Randomized trial of pegylated Interferon alfa-2b monotherapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:437—43.
46. Azizi M., Rousseau A. Acute ACE inhibition increases the plasma level of natural stem cells regulator N-acetyl-seril-aspartyl-lisyl-proline (AcSDKP). *J Clin Invest* 1996;97:839—44.
47. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2002;347:975—82.
48. Schiesser D., Binet I., Tsinalis D. Weekly low-dose treatment of I/V iron sucrose maintains iron status and decreases epoetin requirement in iron-replete hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2841—5.
49. Casadevall N., Nataf J., Viron B. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated rhEPO. *N Engl J Med* 2002;346:469—75.
50. Bennett C.L., Luminari S., Nissenson A.R. Pure Red-Cell Aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403—8.
51. Miyata T., van Ypersele Ch. Renoprotection of ARB: beyond blood pressure lowering. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:4—6.
52. Bahmann F.H., Groot K., Haller H. Erythropoietin: is it more than correcting anaemia? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:20—2.
53. Calo L.A., Davies P.A., Piccoli A. A Role of Heme Oxygenase-1 in the antioxidant and antiapoptotic effects of rhEPO. *Kidney Int* 2006;69:107—11.
54. Rossert J., Eckardt K.-U. EPO-receptors: their role beyond erythropoiesis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1025—8.
55. Leist M., Ghezzi P., Grasso G. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 2004;305:239—42.