

Ефективність та безпечність еритропоетинтерапії анемічного синдрому у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю

В.А. Василенко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Анемічний синдром (АС) асоціюють з підвищеним ризиком смертності пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Корекція АС у хворих з ХСН є важливою клінічною проблемою, що потребує подальшого вивчення і оптимізації лікування. У вирішенні цієї проблеми на сьогодні відзначено великі здобутки. Зокрема, у низці досліджень доведена ефективність корекції АС у хворих з ХСН із застосуванням як еритропоетину (ЕРП), так і препаратів заліза. У той самий час, роль ЕРП-стимулювальних препаратів залишається дискусійною. Існує багато протиріч з приводу ефективності і безпечності еритропоетинтерапії (ЕРП-терапії) цих пацієнтів. Так, результати дослідження RED-HF свідчать, що лікування дарбепоетином альфа не знижує ризик смерті у хворих з ХСН, збільшує ризик інсультів і тромбоемболічних ускладнень. Метою даного дослідження було довести ефективність і безпечність ЕРП-терапії у хворих похилого віку з ХСН і анемічним синдромом.

Основну групу склали 309 хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу і АС з рівнем гемоглобіну (Hb) <120 г/л. Середній вік хворих – 66,8±6,3 року. Середня тривалість захворювання – 7,11±3,9 року. Із них 207 хворих (159 жінок та 48 чоловіків, середній вік – 66,5±6,9 року) склали підгрупу зі збереженою фракцією викиду (ФВ>45%) лівого шлуночка (ЛШ) та 102 хворих (79 жінок та 23 чоловіки, середній вік – 67,2±5,4 року) – підгрупу із систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ≤45%). Корекцію АС проводили із застосуванням препаратів заліза у відповідності до індивідуально розрахованого загального дефіциту заліза. При рівні Hb<100 г/л і рівні ЕРП нижче 4,3 ммоль/л призначали ЕРП-терапію.

Короткотривала ЕРП-терапія безпечна у пацієнтів з ХСН як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ ЛШ, сприяє поліпшенню якості життя і покращанню клінічної симптоматики. Під час проведення ЕРП-терапії хворим з ХСН і АС необхідно досягати цільового рівня Hb в межах 120-130 г/л. Більш ефективна ЕРП-терапія у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемічний синдром, еритропоетин-терапія.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є медико-соціальною проблемою, яка суттєво впливає на структуру захворюваності і смертності в економічно розвинутих країнах [1, 3, 5]. Наявність анемічного синдрому (АС) асоціюють з підвищеним ризиком смертності у пацієнтів з ХСН [3–6]. Доведено, що при зниженні гематокриту на 1% (у межах від 25% до 37%) ризик смерті у пацієнтів з ХСН III–IV функціонального класу (ФК) достовірно зростає на 11% [4, 6, 7]. У групі пацієнтів віком понад 75 років зниження рівня гемоглобіну (Hb) на 1 г/дл призводило до підвищення ризику смерті на 34% [2–4]. Незважаючи на значний негативний вплив анемії на перебіг ХСН, тактика лікування цих хворих залишається до кінця не розробленою. У вирішенні цієї

проблеми на сьогоднішній день відзначено великі здобутки. Зокрема, у низці досліджень доведена ефективність корекції АС у хворих з ХСН із застосуванням як еритропоетину (ЕРП), так і препаратів заліза. У той самий час, роль еритропоетинстимулювальних препаратів залишається дискусійною [3–9]. Існує багато протиріч з приводу ефективності і безпечності еритропоетин-терапії (ЕРП-терапії) цих пацієнтів. Так, результати дослідження RED-HF свідчать, що лікування дарбепоетином альфа не знижує ризику смерті у хворих з ХСН, збільшує ризик інсультів і тромбоемболічних ускладнень [9]. Отже, корекція АС у хворих з ХСН є важливою клінічною проблемою, що потребує подальшого вивчення і оптимізації лікування.

Мета дослідження: довести ефективність і безпечність ЕРП-терапії у хворих похилого віку з ХСН і АС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі комунального закладу «Міська лікарня № 2» м. Кривого Рогу обстежено 309 хворих похилого віку (від 60 до 73 років) з ХСН ішемічного генезу і АС, які склали основну групу. Середня тривалість захворювання – 7,11±3,9 року. Із них 207 хворих (159 жінок та 48 чоловіків, середній вік – 66,5±6,9 року) склали підгрупу зі збереженою фракцією викиду (ФВ>45%) лівого шлуночка (ЛШ) та 102 хворих (79 жінок та 23 чоловіки, середній вік – 67,2±5,4 року) – підгрупу із систолічною дисфункцією (СД) ЛШ (ФВ ≤45%). До групи порівняння увійшли 73 хворих похилого віку (18 чоловіків та 55 жінок) з II–IV ФК ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ без АС віком 65,9±4,6 року. Контрольну групу склали 30 пацієнтів без серцево-судинних захворювань. Із них 7 (23,3%) чоловіків та 23 (76,7%) жінки віком 65,7±5,3 року. Усі групи дослідження були співставними за віком та статтю.

Виконували загальноклінічне обстеження; застосовували обов'язкові лабораторні методи; визначали тиреотропний гормон, протромбіновий індекс, рівень сечової кислоти, аналіз калу на приховану кров; проводили ультразвукове дослідження нирок та печінки, фіброгастроуденоскопію; рентгенологічне дослідження грудної клітки, електрокардіографію; добове моніторування електрокардіограми; тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ); одно- і двомірну ехокардіографію, кольорову, імпульсно-хвильову і безперервно-хвильову доплерокардіографію; застосовували біохімічний метод визначення електролітів (калій і натрій) крові, білірубину, печінкових ферментів, лужної фосфатази, глюкози, рівня заліза у сироватці крові, загальної залізов'язувальної здатності крові, насичення трансферину залізом, рівня креатиніну крові і сечі, показників ліпідного спектра, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації. Проводили математико-статистичний аналіз.

Анемію діагностували при зниженні концентрації гемоглобіну у венозній крові (120 г/л і менше). Розраховували середній об'єм еритроцитів (MCV, фл), середній вміст гемо-

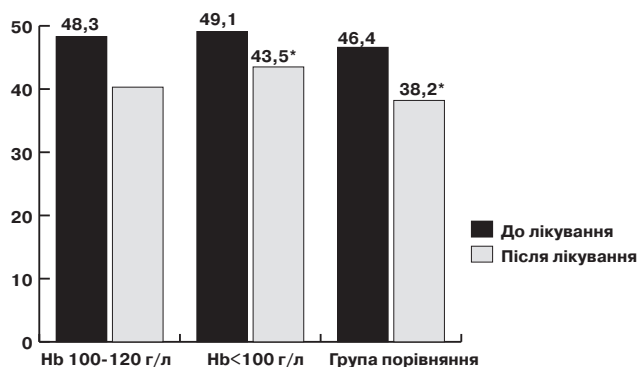
глобіну (Hb) в еритроцитах (МСН, пг), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (МСНС, г/дл). Визначали рівень заліза у сироватці крові (ЗСК), залізов'язувальну здатність крові (ЗЗЗК). Концентрацію феритину в сироватці крові визначали імуноферментним методом із застосуванням набору реагентів «ИФА-ферритин, Санкт-Петербург». Рівень ниркового еритропоєтину (ЕРП) в сироватці крові визначали із застосуванням реактивів фірми DRG на ІФА-автоматі «Chem Well-2900» в умовах клініки МЕДИКОМ КРИВБАС. За нормальний рівень концентрації ЕРП в сироватці крові вважали рівень в межах 4,3–32,9 mU/ml. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Визначали рівень ендотеліну-1 (Е-1).

Основними критеріями включення в подальше дослідження були: наявність у пацієнта з ХСН АС (Hb<120 г/л), що виникає через 3–10 років після клінічної манифестації ХСН. До критеріїв виключення з дослідження входили: попередня до діагностованої ХСН анемія, гострий коронарний синдром, патологія травного тракту, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, злоякісні новоутворення.

ХСН відповідала II–IV ФК за NYHA. Систолічну функцію ЛШ оцінювали за ФВ ЛШ, а діастолічну функцію ЛШ – за відношенням максимальної швидкості раннього піку Е і систоли передсердя А, часом уповільнення швидкості раннього діастолічного наповнення (DT), а також часом ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT).

Для оцінювання якості життя пацієнтів був використаний Мінесотський опитувальник якості життя хворих з ХСН. Відповідно до методики сума загальної кількості балів кожного пацієнта відповідала середньому значенню якості життя обстежених хворих.

Комплексне лікування включало стандартні засоби тривалої фармакотерапії ХСН. Корекцію АС проводили із застосуванням препаратів заліза у відповідності до індивідуально розрахованого загального дефіциту заліза. При рівні Hb 100–120 г/л призначали комплексний препарат заліза (II) фумарат (ранферон, «Ranbaxu», Індія) перорально 305 мг двічі на добу до нормалізації рівня Hb і з подальшим його амбулаторним вживанням під контролем рівня Hb, заліза сироватки крові, залізов'язувальної здатності крові, насичення трансферину залізом, еритроцитарних показників та феритину. При рівні Hb нижче 100 г/л призначали гідроксид заліза (III) (феррум лек, «Sandoz», Швейцарія) по 2 мл (100 мг) внутрішньом'язово одну ін'єкцію через добу до досягнення сумарної індивідуально розрахованої дози препарату з наступним пероральним вживанням заліза (II) фумарату за наведеною вище для нього схемою. При рівні гемоглобіну нижче 100 г/л і рівні ЕРП нижче 4,3 ммоль/л при-



Якість життя (у балах) у хворих з ХСН і КРС з різним рівнем Hb крові згідно з Мінесотським опитувальником в динаміці лікування (* – p<0,05 у порівнянні зі значенням до лікування)

значали ЕРП (епоетин бета – рекормон, «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцарія) по 0,3 мл (2000 МО) підшкірно одну ін'єкцію на 3 доби, 3–5 ін'єкцій на курс лікування в умовах стаціонару. Терапію проводили під чітким контролем артеріального тиску, вмісту тромбоцитів, рівня калію у сироватці крові. Цільовим був рівень Hb 120–130 г/л. Тривалість стаціонарного лікування складала 10,5±1,1 доби та 3–6 міс підтримувальної терапії в амбулаторних умовах, яка передбачала пероральне вживання комплексного препарату заліза 10 днів кожного місяця. Разом з цим проводили корекцію ендотеліальної дисфункції із застосуванням бета-блокатора небіволулу і L-аргініну (тівортін, «Юрія Фарм», Україна).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих похилого віку з ХСН та проявами АС зареєстровано зниження рівня сироваткового заліза, збільшення значення феритину, гіпохромія, мікроцитоз, нормоцитоз. Це свідчить про подвійний механізм розвитку анемії у даній категорії пацієнтів із ХСН – наявність залізодефіциту та ознак анемії хронічного захворювання. Серед 309 хворих з ХСН і АС у 41,7% випадків діагностовано анемію хронічного захворювання. У 58,3% хворих діагностували залізодефіцитну анемію.

У 49,5% хворих похилого віку з II–IV ФК ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та 50,0% хворих з III–IV ФК ХСН зі зниженою ФВ ЛШ при рівні гемоглобіну <100 г/л, зниженому рівні сироваткового заліза та зростанні феритину рівень ниркового ЕРП був нижче норми (3,17±0,75 МО/мл). Лікування АС у цих хворих проводили із застосуванням препаратів заліза та епоєтину бета.

Таблиця

Динаміка основних клінічних симптомів у хворих з ХСН і АС, абс. число (%)

Симптоми	Основна група (хворі з ХСН і АС)					
	Усього, n=309		ФВ ЛШ>45%, n=207		ФВ ЛШ<45%, n=102	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Задишка під час фізичного навантаження	309 (100)	229 (74,1)*	207 (100)	146 (70,5)**	102 (100)	83 (81,4)*
Слабкість, швидка втомлюваність під час фізичного навантаження	277 (89,6)	149 (48,2)*	194 (93,7)#	86 (41,5)**	83 (81,4)	63 (61,8)*
Відчуття порушеного ритму серця	267 (86,4)	58 (18,8)*	171 (82,6)#	24 (11,6)**	96 (94,1)	34 (33,3)*
Двобічні периферійні набряки	46 (14,9)	17 (5,5)*	-#	-#	46 (45,1)	17 (16,7)*
Гепатомегалія	45 (14,6)	24 (7,8)*	-#	-#	45 (44,1)	24 (23,5)*
Стабільна стенокардія напруження	300 (97,1)	149 (48,2)*	201 (97,1)	90 (43,5)**	99 (97,1)	59 (57,8)*
Безбольова ішемія	122 (39,5)	49 (15,9)*	71 (34,3)#	21 (10,1)**	51 (50,0)	28 (27,5)*

Примітки: * – p<0,05 порівняно з відповідними даними до лікування; # – p<0,05 порівняно з підгрупою хворих з ФВ ЛШ< 45%.

Обстеження проводили перед лікуванням, через 3 міс та під час динамічного нагляду через 1 і 5 років. У результаті корекції АС у хворих вже через місяць спостерігали достовірне підвищення рівня Нб. Через 3 міс рівень Нб у хворих з ХСН ІІ, ІІІ і ІV ФК з ФВ ЛШ $>45\%$ та СД ЛШ зріс відповідно на 21,1%, 22,6% і 33,4% ($p<0,05$ при всіх порівняннях) та на 21,4% ($p<0,05$), 23,6% ($p<0,05$) і 31,9% ($p<0,05$). Значення ЗСК у хворих з ФВ ЛШ $>45\%$ з ІІ, ІІІ і ІV ФК та у хворих з СД ЛШ збільшилось відповідно на 18,4% ($p<0,05$), 38,3% ($p<0,05$) і 51,7% ($p<0,05$) та на 25,4%, 34,6% і 52,7% ($p<0,05$ при всіх порівняннях).

У результаті аналізу зроблено висновок, що найвагомішою групою факторів, які впливали на якість життя хворих, були: обмеження фізичної активності ($r=-0,45$) та фактори, пов'язані з необхідністю лікування ($r=-0,39$). Менший вплив на якість життя чинили емоційні фактори ($r=-0,21$). На тлі комплексного лікування фіксували значне поліпшення якості життя і переносимості фізичних навантажень, що дуже важливо для пацієнтів. Аналіз якості життя хворих пацієнтів з ХСН і КРС представлено на малюнку.

У результаті лікування в усіх хворих спостерігали покращання як суб'єктивного, так і об'єктивного стану (таблиця). У жодному випадку не було діагностовано інсульту чи тромбоемболічних ускладнень.

Збільшення дистанції ТШХ відбулося вже через 2–3 тиж від початку лікування. Достовірне збільшення дистанції ТШХ реєстрували через 1 міс від початку комплексної терапії практично в усіх підгрупах. Найбільш виражені зміни відбулися у пацієнтів з ІІ ФК ХСН при збереженій ФВ ЛШ – збільшення дистанції на 10,5% ($p<0,05$). Зареєстрована тенденція до зменшення середнього ФК ХСН в основній групі вже через 1 міс від початку терапії з $2,97\pm 0,80$ до $2,90\pm 0,80$ ($p>0,20$). Через 3 міс середній ФК ХСН зменшився до $2,85\pm 0,80$ ($p<0,10$), із них при збереженій ФВ ЛШ – з $2,92\pm 0,81$ до $2,83\pm 0,81$, при СД ЛШ – з $3,07\pm 0,77$ до $2,91\pm 0,80$ ($p>0,10$). Через 1 рік середній ФК ХСН зменшився до $2,80\pm 0,78$ ($p<0,05$), із них при збереженій ФВ ЛШ – до $2,75\pm 0,76$ ($p<0,05$), при СД ЛШ – до $2,89\pm 0,81$ ($p<0,05$).

ШКФ після лікування у хворих з ІІ, ІІІ та ІV ФК ХСН з ФВ ЛШ $>45\%$ та АС зросла відповідно на 22,8% ($p<0,05$), 18,2% ($p<0,05$) та 17,0% ($p<0,05$). У хворих з ХСН і АС з СД ЛШ показник збільшився відповідно при ІІ та ІІІ ФК ХСН на 18,5% і 15,6% ($p<0,05$). У хворих з ІV ФК ХСН з СД ЛШ рівень ШКФ до та після лікування достовірно не змінився ($p>0,05$).

Про покращання ендотеліальної функції свідчить достовірне зниження рівня E-1 як у хворих з ХСН і АС зі збереженою ФВ ЛШ (на 37,2% при ІІ ФК, на 31,1% при ІІІ ФК, на 21,3% при ІV ФК ХСН) так і при СД ЛШ (при ІІ і ІІІ ФК ХСН на 13,1% і 15,2% відповідно). При ІV ФК ХСН у хворих з СД ЛШ реєструється тенденція до зниження E-1 (на 11,7%; $p<0,05$).

Аналіз довів, що індекс функціональної спроможності міокарда ЛШ (ТЕІ ЛШ) при збереженій ФВ ЛШ в усіх випадках достовірно знижувався, а у хворих з СД ЛШ мав тенденцію до зниження. Це свідчить про покращання як систолічної, так і діастолічної функцій ЛШ.

Застосування комплексного підходу до лікування хворих з ХСН і АС запобігало прогресуванню ХСН, забезпечувало зниження ФК ХСН за NYHA, в середньому на 4 тиж пришивдувало підвищення рівня Нб до 120 г/л.

ВИСНОВКИ

1. Короткотривала еритропоетин-терапія (ЕРП-терапія) безпечна у пацієнтів з ХСН як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ ЛШ приводить до поліпшення якості життя і покращання клінічної симптоматики.

2. Під час проведення ЕРП-терапії хворим з ХСН і АС необхідно досягати цільового рівня гемоглобіну в межах 120–130 г/л.

3. Більш ефективна ЕРП-терапія у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Эффективность и безопасность эритропоэтинотерапии анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В.А. Василенко

Анемический синдром (АС) ассоциируют с повышенным риском смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Коррекция АС у больных с ХСН является важной клинической проблемой, требующей дальнейшего изучения и оптимизации лечения. В решении этой проблемы на сегодняшний день отмечены большие достижения. В частности, в ряде исследований доказана эффективность коррекции АС у больных с ХСН с применением как эритропоэтина (ЕРП), так и препаратов железа. В то же время роль ЕРП-стимулирующих препаратов остается дискуссионной. Существует много противоречий по поводу эффективности и безопасности ЕРП-терапии этих пациентов. Так, исследование RED-HF показало, что лечение дарбепоеином-альфа не снижает риска смерти у больных с ХСН, в то время как риск инсультов и тромбоемболических осложнений увеличивается. Целью данного исследования было доказать эффективность и безопасность ЕРП-терапии у больных пожилого возраста с ХСН и АС.

Основную группу составили 309 больных пожилого возраста с ХСН ишемического генеза и АС с уровнем гемоглобина (Нб) <120 г/л. Средний возраст больных – $66,8\pm 6,3$ года. Стаж ХСН – $7,11\pm 3,9$ года. Из них 207 больных (159 женщин и 48 мужчин, средний возраст – $66,5\pm 6,9$ года) составили подгруппу с сохраненной фракцией выброса (ФВ) $>45\%$ левого желудочка (ЛЖ) и 102 больных (79 женщин и 23 мужчины, средний возраст – $67,2\pm 5,4$ года) – подгруппу с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq 45\%$). Коррекцию АС проводили с применением препаратов железа в соответствии с индивидуально рассчитанным общим дефицитом железа. При уровне Нб <100 г/л и уровне ЕРП ниже $4,3$ ммоль/л назначали ЕРП-терапию.

Кратковременная ЕРП-терапия безопасна у пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ, приводит к улучшению качества жизни и улучшению клинической симптоматики. Во время проведения ЕРП-терапии больным с ХСН и АС необходимо достигать целевого уровня Нб в пределах 120–130 г/л. Значительная эффективность ЕРП-терапии отмечена у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром, эритропоэтин-терапия.

Efficacy and safety of erythropoietin in patients with chronic heart failure and anemia

V.A. Vasilenko

Anemia syndrome (AS) is associated with an increased risk of mortality in patients with chronic heart failure (CHF). Correction of AS in patients with CHF is an important clinical problem that requires further investigation and optimization of such treatment. A number of studies have demonstrated the effectiveness of the correction of AS in patients with CHF using erythropoietin (EPO) and iron supplements. At the same time, the role EPO-stimulant drugs is controversial. There is much controversy about the effectiveness and safety EPO-treatment of these patients. Thus, the RED-HF study shows that treatment with darbepoetin alfa does not reduce the risk of death in patients with CHF but increases the risk of stroke and thromboembolic complications. The aim of the study was to prove the efficacy and safety of EPO in elderly patients with CHF and AS. The main group consisted of 309 elderly patients with CHF of ischemic genesis and AS (hemoglobin (Hb) <120 g/L). The average age of patients – $66,8\pm 6,3$ years. The average duration of CHF – $7,11\pm 3,9$ years. Of these, 207

patients (159 women and 48 men, mean age – 66,5±6,9 years) were a subgroup with preserved ejection fraction (EF>45%) of the left ventricle (LV) and 102 patients (79 women and 23 men, average age – 67,2±5,4 years) – subgroup with systolic dysfunction of LV (EF≤45%). Correction of AS performed using iron supplements in accordance with individually calculated total iron deficiency. At the level of Hb <100 g/L and serum concentration of EPO lower than 4.3 mmol/L was administered EPO supplements. Short-term adminis-

tration of EPO is safe in patients with CHF with reduced as well as with preserved ejection fraction, leading to improved quality of life and improve clinical symptoms. During EPO-therapy in patients with CHF and the AS target Hb levels should be within 120-130 g/L. More effective EPO-therapy was marked in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Key words: *chronic heart failure, anemia syndrome, erythropoietin.*

Сведения об авторе

Василенко Вячеслав Анатольевич – кафедра педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики, ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронков Л.Г. Вживання пацієнтів з ХСН залежно від рівня циркулюючого NT-proBNP та від динаміки зазначеного біомаркера за період лікування декомпенсації кровообігу /Л.Г. Воронков, Т.В. Наземець, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко // Укр. кардіол. журн. – 2011. – Додаток № 1: матеріали XII Нац. конгресу кардіологів України. – С. 239.
2. Генш Н. Анемия у больных сердечной недостаточностью: поиски оптимальной стратегии лечения продолжают / Н. Генш // Medicine Review. – 2011. – № 3–4 (16–17). – С. 40–51.
3. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis / H.F. Groeneweld, J.L. Januzzi, K. Damman // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, N 5. – P. 818–827.
4. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. TIME Investigators / S. Muzzarelli, M. Pfisterer // Am Heart J. – 2006. – Vol. 152, N 5. – P. 991–996.
5. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease /M.A. Pfeffer, E.A. Burdman, C.Y. Chen et al. // New. Engl. J. Of Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2019–2032.
6. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease /A.K. Singh, L. Szczec, K.L. Tang et al. // New. Engl. J. Of Med.– 2006. – Vol. 355. – P. 2085–2098
7. Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome /A. Palazzuolli, D.S. Silverberg, F. Iovine et al. //Am.Heart J. – 2007. – Vol. 154. – P. 645–649.
8. Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // European Journal of Heart Failure. – 2010. – N 12. – P. 104–105.
9. RED-HF Cjmittees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alpha sn Hear Failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity-virtality trial /J.J. McMurray, I.S. Anand, R. Diaz et al. // Eur. J. of Heart Failure. – 2009. – N 11. – P. 795–801.

Статья поступила в редакцию 19.01.2015