

# Anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığının terapiyasının aktual problemləri

Quliyev F. Ə.<sup>1</sup>, Zahidova K.X.<sup>2</sup>

Xroniki ürək çatışmazlığının (XÜÇ) bazis terapiyası xəstələrin ölüm və hospitalizasiya hallarının tezliyini heç də azaltmamışdır. ÜÇ diaqnozu qoyulmuş xəstələrin 50%-zi sonrakı 4 il ərzində ölürlər. XÜÇ zamanı birillik ölüm 20% və ağır XÜÇ hallarında 50-60% olmuşdur [1,2].

Çoxmərkəzli tədqiqatlardan XÜÇ ilə olan xəstələrin çıxarılmasının səbəbini klinisistlər anemiya ilə təsdiqləmişlər.[3]. Trayllardan xəstələrin çıxarılmasının səbəbi anemiya ilə əlaqədər mualicəyə qarşı inkişaf edən rezistentlik idi.Halların çoxusunda isə anemiya korreksiya edilməmişdir [4]. Əvvəlki meta-analizlərin məlumatına görə anemiya sistolik və diastolik ürək çatışmazlığında eyni tezliklə rast gəlir və hər iki formada ölümün prediktoru sayılır [5]. Bu çox diskusiyon sualdır: anemiya ÜÇ mediatorudur və yaxud ağırlığının markeridir [6]. XÜÇ ilə olan xəstələrdə anemiyanın səbəbi multifaktordur: renal çatışmazlıq daxil olaraq, hemodilyusiya, AÇF inhibitorlarının tətbiqi, antiaqreqantlar, dəmirin azad edilməsinin və utilizasiyasının pozulması, xroniki immunodefisit, sitokinlərin aktivasiyası ilə bağlı,ən çox ŞNF- □ sümük iliyinin disfunksiyası [7,8,9,10,11].

**Açar sözləri:** Anemik sindromu, xroniki ürək çatışmazlığı, bazis terapiyası, sümük iliği

Xroniki ürək çatışmazlığının (XÜÇ) bazis terapiyası xəstələrin ölüm və hospitalizasiya hallarının tezliyini heç də azaltmamışdır. ÜÇ diaqnozu qoyulmuş xəstələrin 50%-zi sonrakı 4 il ərzində ölürlər. XÜÇ zamanı birillik ölüm 20% və ağır XÜÇ hallarında 50-60% olmuşdur [1,2].

Çoxmərkəzli tədqiqatlardan XÜÇ ilə olan xəstələrin çıxarılmasının səbəbini klinisistlər anemiya ilə təsdiqləmişlər.[3]. Trayllardan xəstələrin çıxarılmasının səbəbi anemiya ilə

əlaqədər mualicəyə qarşı inkişaf edən rezistentlik idi.Halların çoxusunda isə anemiya korreksiya edilməmişdir [4]. Əvvəlki meta-analizlərin məlumatına görə anemiya sistolik və diastolik ürək çatışmazlığında eyni tezliklə rast gəlir və hər iki formada ölümün prediktoru sayılır [5]. Bu çox diskusiyon sualdır: anemiya ÜÇ mediatorudur və yaxud ağırlığının markeridir [6]. XÜÇ ilə olan xəstələrdə anemiyanın səbəbi multifaktordur: renal çatışmazlıq daxil olaraq, hemodilyusiya, AÇF inhibitorlarının tətbiqi, antiaqreqantlar, dəmirin azad edilməsinin və utilizasiyasının pozulması, xroniki immunodefisit, sitokinlərin aktivasiyası ilə bağlı,ən çox ŞNF- □ sümük iliyinin disfunksiyası [7,8,9,10,11].

H.Curm öz tədqiqatlarında subut etmişdir ki, hemoqlobinin (Hb) hər 1 q/dl azalması ölüm riskini 30% çoxaldır ( $p < 0,001$ ) [ 12 ].

Beləliklə rezistent XÜÇ-in bazis terapiyası

## Yazışma üçün əlaqə:

Quliyev F. Ə.<sup>1</sup>, Zahidova K.X.<sup>2</sup>

1. Ə.Əliyev ad.ADHTİ, kardiologiya kafedrası

Pr.guliyev@gmail.com; zahidova-kamala@rambler.ru

zamanı ilk növbədə anemiyanın səbəbi araşdırılıb ya korreksiyası aparılmalıdır. Anemiyanın inkişafının əsas mexanizmlərindən biri sitokinlərin ifrazının yüksəlməsidir, hansı ki eritropoetinin (EPO) aktivliyinin azalması ilə, sümük iliyyində eritrositlərin yaranması və dəmirin metabolizmi ilə assosiasiya edir. Bütün bu səbəblərə görə XÜÇ zamanı anemiyanın terapiyasında əsas yeri eritropoezi stimulya edən vasitələr (ESV) tutur.

EPO - böyrəklərin qabıq qatından hasil edilən hormondur, hansı ki eritrositlərin sintezini və periferik oksigenasiyanı requlyasiya edir.[13,14].EPO- çəkisi 30,4 kD olan qlikoproteindir. EPO sintez edən gen 7g21 lokusunda aşkar edilib. Qanaxmalarda, müxtəlif anemik hallarda (dəmir, folat və B12 defisitli anemiyalarda,böyrəklərin işemiyasında,hipoksiyalarda,) böyrəklər tərəfindən EPO hasilı çoxalır. Anemiyanın XÜÇ zamanı ölüm riskinin artması ilə bağlılığının potensial mexanizmləri mədəciklərin yükünün dəyişiklikləri ilə və miokard strukturuna neyrohormonal aktivasiyanın və yaxud azad radikalın çıxarılmasının azalmasının təsiri ilə bağlıdır.

Anemiya miokardın daha da ağır zədələnməsinin markeri ola bilər.[15]. Hb nəzərə çarpan (4-5 q/dl) azalması natrium və mayenin ləngiməsi,renal qan dövranının və yumaqcıq filtrasiyasının sürətinin azalması, və neyrohumoral aktivasiyanın əlamətləri ilə assosiasiya edir, hətta əgər kardial patologiya olmadıqda belə [16].

Anemiya, ürəyin xroniki xəstəliyi olduqda, sol mədəciyin (SM) hipertrofiyasına, sistolik funksiyasının pozulmasına və ürəyin yığılma qabiliyyətinin pisləşməsinə səbəb ola bilər, və SM hipertrofiyası isə diastolik disfunksiyanın inkişafı ilə nəticələnir [17,18]. XÜÇ zamanı anemiya fiziki yüklənməyə qarşı tolerantlığa təsir edir,hansı ki ÜÇ kompensasiyasının səbəbidir [19]. Bundan başqa məlumatlar var ki,dəmirdefisitli anemiya endoteli funksiyasının pozulmasının səbəb ola bilər [20].

XÜÇ olan xəstələrdə, renin-angiotenzin-al-dosteron sisteminin aktivləşməsi nəticəsində inkişaf edən renal qan dövranının azalması və böyrək kanalcıqlarında natriumun reabsorbsiyasının yüksəlməsi EPO ifrazını fəallaşdırır [21].Yansen və müəlliflər böyrəklərin yumaqcıq filtrasiyasının sürəti və qan serrumunda EPO səviyyəsinin arasında geri korrelyasiya bağlılığı yaratmışlar [22]. F.Fyhrquist apardığı tədqiqatda XÜÇ olan xəstələrdə AÇF inhibitoru enalaprilə terapiya nəticəsində EPO səviyyəsinin normallaşmasını göstərmişdir[23].Digər müəlliflər isə AÇF inhibitorları ilə aparılan terapiyanın, XÜÇ olan xəstələrdə, əksinə EPO səviyyəsinin azalmasına səbəb olmasını təqdim etmişlər. Bu məlumatlar isə mübahisəlidir. XÜÇ ilə anemik pasiyentlərdə renal qan dövranının azalması və proksimal böyrək kanalcıqlarında natriumun reabsorbsiyasının artması zərdabın həcmnin çoxalması və hemodilyusiya ilə nəticələnir,axırncı isə hemotokritin azalmazı və anemiya ilə müşayiət edilir [21]. Beləliklə anemiya, neyrohormonal pozulmaların nəzərə çarpan indikatoru olaraq EPO ifrazının kompensator yüksəldir.Aparılan tədqiqatlarda göstərilib ki, XÜÇ zamanı bu qormonun səviyyəsi və ÜÇ simptomlarının ağırlığı düz mütənasıbdır[24,25 ].

Digər klinisistlər isə öz tədqiqatlarında göstəriblər ki, anemik XÜÇ ilə olan xəstələrdə EPO səviyyəsi, əksinə azalır və bu da böyrəklərin funksiyasının pozulmasını göstərir [21]. XÜÇ xəstələrinin yarısının böyrək patologiyası ilə əziyyət çəkməsi məlumdur.

XÜÇ zamanı EPO səviyyəsinin azalmasının səbəbini izah edən başqa hipotezə isə sitokinlərin aktivasiyasıdır, ən çox da ŞNF- $\alpha$ , ŞNF- $\beta$  immunodepressiya yaradır, EPO sintezini də azaldır və qırmızı sümük iliyyinin funksiyasını pozur,axırncı isə eritropoez pozulmalarına səbəb olur [7]. ŞNF- $\alpha$  r septorların EPO həssaslığını azaldır,dəmirin azad olmasını və utilizasiyasını pozur [7-9]. A.Bolger və müəl. XÜÇ ağırlığı, Hb səviyyəsinin azalması və sitokin aktivasiyası arasında sıx

bağlılıq subut etmişdir [10]. XÜÇ zamanı ağır anemiya sümük iliyində endogen EPO cavabının azalmasının göstəricisidir.

Quliyev F.Ə.və müəl.apardığı tədqiqatlarda XÜÇ NYHA III-IV f.s.xəstələrdə subut etmişdirlər ki, böyrəklərin funksiyasının pozulması zamanı,EPO səviyyəsinin azalması kreatininin səviyyəsinin artması ilə müqayisədə daha erkən qeyd edilir. Bu isə XÜÇ zamanı böyrəklərin zədələnməsinin erkən markeri ola bilər [27].

Beləliklə, klinisistlərin məlumatları əksinədir və mübahisəlidir. Bizim apardığımız tədqiqatların nəticəsi XÜÇ və anemiya xəstələrində EPO-nin qan zərdabında, kompensator olaraq anemiyaya cavab kimi,əvvəl artmasını,sonra isə əksinə azalmasını göstərmişdir. Klinisistlərin əksəriyyəti isə daha çox dəmir defisitinə önəm verirlər. Bu hallar isə alimantar çatışmazlıqla,az absorbsiya və kardial kaxeksiya ilə bağlıdır [28]. Bundan əlavə isə oral antikoagulyantların və aspirinin qəbulu mikroskopik qanaxmalar verə bilər,axırncı isə dəmirdefisitli anemiya ilə nəticələnir. Sümük iliyinin biopsiyasının istifadəsi ilə aparılan müasir müayinə göstərmişdir ki,XÜÇ ilə olan xəstələrin yarısında dəmir defisiti vardır [29]. Dəmirin isə çatmayan mobilizasiyası sitokin aktivasiyası yaradır [6].

Beləliklə, mualicə strategiyası dəmirterapiyasına və EPO nəzarətinə istiqamətlənməlidir.

EPO təyinatının anemiyalı XÜÇ xəstələrində ilk nəşrləri 10 il əvvəl Silverberg D. et. al etmişlər və müsbət axır kardiovaskulyar effekt almışlar, hansına ki ürəyin fəaliyyəti,fiziki aktivlik və renal funksiya daxil olmuşlar [30]. 2001 ildə Silverberg D. et al XÜÇ zamanı anemiyanın müalicə sxemlərini vena daxili aşağımolekullu dəmir dekstranının EPO ilə birgə və EPO-sız istifadəsini etmişlər. Hər iki qrupda Hb səviyyəsi 42,1% və 35%, korreksiya edilməmiş anemiyalı xəstələrdə, müqayisədə artmışdır. Mualicə fonunda xəstələrdə təngnəfəslik və zəiflik azalmışdır, fiziki yü-

kə qarşı tolerantlıq artmışdır və XÜÇ funksional sinifi yaxşılaşmışdır ( $3,7 \pm 0,5$  -dən  $2,7 \pm 0,7$  kimi). Hospitalizasiya hallarının nəzərə çarpan azalması ( $2,72 \pm 1,21$  dən  $0,22 \pm 0,65$  kimi), SMAF artması ( $28 \pm 5\%$  dən  $35 \pm 8\%$  kimi) qeyd edilirdi. Alınan nəticələr dü-rüstidilər.Anemiyanın korreksiyası nəticəsində sidik qovucu dərmanların dozalarının azalması tendensiyası yaranmışdır.Kreatinin klirensinin stabilləşməsi qeyd edilirdi.Digər müəliflər tərəfindən oxşar nəticələr nəşr olmuşlar: D.Mancini et al [31],D.Silverberg [32,33], N.Karanovic [34],Nanas J. et al [29]. Mancini D. et al orta ağır və ağır XÜÇ xəstələrində EPO fiziki aktivliyə təsirini öyrənmişlər [31]. Bu tədqiqatların nəticələri EPO ilə mualicə almış xəstələrdə fiziki yüklənmələrə qarşı tolerantlığın artmasını,oksigenədən istifadənin maksimal sürətini, 6 dəqiqəlik gəzinti testinin göstəricilərinin yaxşılaşmasını göstərmişdir. N.Karanovic et al xroniki böyrək çatışmazlığı (XBÇ) və anemiyalı xəstələrdə SM miokardının vəziyyətini öyrənmişdir[34]. Rekombinant EPO ilə terapiya fonunda Hb səviyyəsi artmışdır ( $8,1 \pm 0,6$  dən  $9,9 \pm 1,1$  q/dl kimi,  $p < 0,001$ ) və hemotokritin (Ht) ( $26 \pm 4$  dən  $33 \pm 7\%$  kimi,  $p < 0,001$ ). SM miokardının yığılma qabiliyyətinin göstəriciləri yaxşılaşmışdır, AF və SM ön-arxa ölçülərinin qısalma dərəcəsi dü-rüst artmışlar.Beləliklə kardial funksiyanın yaxşılaşması rekombinant EPO-in miokardın funksiyasına, hüceyrələrinin artımına və endotel funksiyasına bilavasitə effekti ilə bağlıdır.

Hal hazırda  $\square$  darbepoetin (EPO -in uzunmüddətli aktivasiyasının analoqu) XÜÇ xəstələrində daha iri trayllarda öyrənilirlər.Bu tədqiqatların nəticələri araşdırılmışdır ki,  $\square$  darbepoetin təhlükəsis və effektivdir -XÜÇ ilə olan xəstələrdə Hb səviyyəsinin artması ilə fiziki aktivlik və həyat keyfiyyəti yaxşılaşır [35- 38].

İki iri tədqiqatın prospektiv təşkil olunmuş analizləri darbepoetlə mualicə olunmuş xəstələrdə klinik son nəticənin tərkibinin ris-

kinin (ölüm və ÜÇ-dan hospitalizasiya halları) azalmasını göstərmişdilər [38]. EPO ilə 650 xəstələrin müalicəsi 7 tədqiqatlara daxil edilmişdir. EPO ilə müalicə ÜÇ zamanı hospitalizasiya hallarının riskinin 41% azalması ilə assosiasiya edir [39]. EPO sümük iliynə effektlərdən əlavə ürəyədə daimi təsir göstərir. Eksperimental tədqiqatlar kardial funksiyanın yaxşılaşmasını revaskulyarizasiyanın artması və apoptozun inqibisiyası nəticəsində olmasını müəyyənləşdirmişlər [40]. Məlum olmuşdur ki, EPO reseptorları miokarda tapılmışlar. Heyvanların modellərində kardial reseptorların insan rekombinant EPO ilə ekzogen stimulyasiyası infarkt zonasının azalmasını və SM funksiyasının yaxşılaşmasını göstərmişdir [43]. Alınan nəticələr təsdiq edirlər ki, ürəyin eritropoetin reseptorlarının stimulyasiyası neovaskulyarizasiyanı endotel böyümə faktorunun artımının hesabına çoxalır [44].

İşemiyadan sonra neovaskulyarizasiyanın çoxalması şəraitində EPO hələ də antiapoptoz təsir göstərir. Gələcəkdə multimərkəzli randomizə edilən tədqiqatın hansı ki, EPO-nun infaktdansonrakı kardial funksiyaya təsirini qiymətləndirəcək, nəticələri gözlənilir [45].

Trial Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT) xroniki böyrək xəstələrində (XBX) kardiovaskulyar vəziyyətlərin əmələ gəlməsini və ədəd eritropoetinlə müalicənin renal kolikalarla və hospitalizasiyanın artması ilə assosiasiya edilməsini göstərmişdir [46]. Buda eritropoetinstimulyaedici vasitələrin (ESV) təyinatının təhlükəsizliyinə olan marağın artmasını izah edir. XÜÇ və anemiyası olan xəstələrdə onların təyinatının təhlükəsizliyi hələdə aydın deyil. Jin et al ESV-in təyinatının təhlükəsizliyinin bəzi göstəricilərini aşkar etməmişlər, ancaq müalicə alan xəstə qrupunda ÜÇ zamanı ölüm hallarının əhəmiyyətsiz azalmasını Hb səviyyəsinin artması səbəbindən müəyyənləşdirmişlər. Buna baxmayaraq ESV müsbət effektləri yalnız homopoezə təsirlə izah etmək olmaz.

Lipsis et al ESV təyinatı zamanı onların xeyirli protektiv effektlərini aşkar etmişlər [47]. Jin et al apardıqları tədqiqatın nəticələrində ÜÇ xəstələrində EPO-in böyük terapevtik potensialının olmasını subut etmişlər və subut üçün daha iri həcmli tədqiqatların olmasının qeyd edirlər. Reduction of Events With Dobutamine Alfa in Heart Failure (RED-HF) iri multi mərkəzli ikiqat-kor randomizə, plasebo-nəzarət trayldır, hansı ki anemik XÜÇ zamanı bu suallara aydınlıq gətirəcək [48].

Əvvəldə göstərilmişdir ki, anemik XÜÇ xəstələrinin müalicəsini D.Silverberg dəmirin peroral və yaxud perenteral formalarını rekombinant insan EPO- ilə kompleksdə kombinə etmişdir. Ancaq bu müalicə üsulu tez-tez eritrositlərin tez və nəzərə çarpan artmasına gətirir (trombozlar, hipertoniya), buda onların sayının, Hb, ferritinin, transferinin səviyyəsinin monitoringini tələb edir. Aşağımolekulyar dəmir dekstranının venadaxili və ya ədələdəxili təyinatlarının sxemləri alternativ təklif edilib, hansılar ki EPO-in əlavə effektlərin riskini azaldırlar. Buda Hb səviyyəsinin stabil və yumşaq artmasına və EPO-in dozasının azalmasına səbəb olur.

FAIR-HF traylı XÜÇ xəstələrində venadaxili dəmirin rolunu tədqiq edib [49]. Bu traylın nəticələri 2012 ilin may ayında Belqrad şəhərində "Heart Failure" konfransında təqdim olunublar. Tədqiqatın dizaynı NYHA II-III funksional sinif (F.S.) XÜÇ və dəmirdefisitli anemiyası (Hq 9,5-12,0 q/dl=5,9-7,8 mmol/l) və anemiyasız (12,0-13,5 q/dl=7,8-8,4 mmol/l). SM AF göstəricisi 32% idi. Bir həftəlik ferric carbokymaltoze ilə terapiya dəmirin səviyyəsini tez qaldırmışdır, Hq səviyyəsi isə anemiyalı xəstələr qrupunda artırdı və anemiyasızlarda isə dəyişmədi. Anemiyalı XÜÇ xəstələrində dəmirin təyinatı kliniki əlamətləri, həyat keyfiyyətini, fiziki aktivliyi və funksional sinifi tam yaxşılaşdırmışdır. Anemiyalı və anemiyasız pasiyentlərdə eyni nəticələrin alınması maraqlıdır. [50]. Hospitalizasiya hallarının azalma tendensiyası venadaxili dəmir təyin edilən aktiv müalicə

alan qrupda müşahidə edilirdi. Əlavə dəmirə allergik reaksiya isə azad radikal formulların tezləşməsi idi, hansı ki oksidləşmə stresini və endoteliyal disfunksiyasını artırır.

Sonra qeyd etmək istədik ki, tədqiqatların balaca şkalası anemiyanın EPO- ilə korreksiyası üçün sözverici nəticələr göstərir. Aydın- dır ki, XÜÇ və anemiyalı xəstələrdə EPO- in effektivliyinin final verdikini və onun kliniki təyinatının gələcəyini RED-HF tədqiqatının nəticələri göstərəcək [48].

Tədqiqatların böyük şkalasına əsasən də- mirlə terapiya ÜÇ xəstələrində venadaxili də- mirin təhlükəsiz və effektiv profilidir. Bundan əlavə aparılan tədqiqatlar anemiyanın pato- fiziologiyasının vacibliyini də aşkar edəcəklər. Beləliklə, gələcəkdə bizim aparacağımız tədqiqatlarda hansı xəstələrə EPO, dəmir və hər ikisinin təyinatının vacibliyini xəstələr arasında ayırd edəcəyik [6,51,52].

Beləliklə, ESV- in inkişafı və öyrənilməsi ilə, hansıların ki oxşar kardioprotektiv ef- fektləri var, onların təyinatının imkanı nəinki anemik XÜÇ xəstələrində və həmçinin ane- miyasız XÜÇ xəstələrində də.

### **Xülasə.**

Ağır xroniki ürək çatışmazlığı (XÜÇ) olan xəstələrdə ölüm halları qetdikcə artır- 50% kimi. Klinisistlər ölüm hallarını mualicəyə qarşı refrakterliklə bağlayırlar, hansının ki səbə- bini anemiyada görürlər. Belə vəziyyətdə ilk strategiya anemiyanın etiologiyasına və kor- reksiyasına istiqamətlənməlidir. Anemiyalı XÜÇ mualicəsi bazis terapiyaya eritropoetin stimula edici vasitələrin (ESV) əlavə edilmə- sini tələb edir. ESV- rə aiddir dəmir preparat- ları, eritropoetin preparatları. Ancaq onlarla monoterapiya və yaxud kombine olunmuş terapiya yolları hələlik klinisistlər tərəfindən öyrənilir. İlkən nəticələr bu kategoriyalı xəstə- lərdə fiziki yüklənməyə qarşı tolerantlığın artmasını, hospitalizasiya hallarının və müd- dətinin azalmasını, həyat keyfiyyətinin yaxşı-laşmasını, SMAF çoxalmasını, yumaqcıq filtrasiyasının sürətinin yüksəlməsini, sidiq qovucu preparatların dozasının azalmasını

göstərir.

### **Summary**

Anaemia is frequent comorbidity in patients with chronic heart failure (CHF) and is asso- ciated with worse outcomes. It is logical to consider whether correcting anaemia is a no- vel therapeutic target in such patients. Logi- cally, treatment based on the aetiology and pathophysiology of anaemia should be most effective and beneficial. However, the aetiology of anaemia in patients with CHF is complex and multifactorial, including renal failure, ha- emodilutio, ACF inhibitor use and anaemia of chronic disease. Blunted erythropoietin (EPO) production can cause anaemia. Ac- cordingly, treatment strategies have been fo- cused on iron and EPO therapy and admini- stration EPO.

### **ƏDƏBİYYAT**

1. Волкова С.Ю., Шалаев С.В. Прог- ностическое значение уровней в плазме №-концевого фрагмента мозгового натри- йуретического пропептида I провоспали- тельных цитокинов у больных сердечной недостаточностью ишемической этиоло- гии. Кардиология, 10, 2009, 22-26.
2. Latour-Perez J.L., Coves-Orts F.I., Abad- Ferrado C. et al. Accuracy of B-type natriure- tic peptide levels in the diagnostics of left ventricular dysfunction and heart failure: a systematic review. Eur J. Heart Fail 2006; 9:390-399.
3. Maqqioni A.P., Latini R., Anand J., et al. Prevalence and prognostic role of ana- emia in patients with heart failure in the IN- CHF Registry and the Val-HeFT trial. Eur He- ar J. 2002; 23: Abstr: Suppl: 272.
4. Wexler D., Silverberg D.S., Sheps D., Iaina A. The importance of correction of ana- emia with erythropoietin and intravenous iron in severe resistant congestive heart fa- ilure improves cardiac and renal function, functional cardiac class and markedly redu- ce hospitalizations. J. Am Coll Cardiol 2000;

35:1737-1744.

5. Gronveld H.F., Zammizzi J.L., Damman K, van Wijngaarden J, Hillige H.L, van Veldhuisen D.J, van der Meer P. Anaemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta analysis. *J. Am Coll Cardiol* 2008; 52: 818-827.
6. Lipsic E., van der Meer P. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *Eur J. Heart Fail* 2010; 12:104-105.
7. Cowie M.R, Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure. *Eur. Heart J.* 1997; 18:208-225.
8. Iversen P.O., Woldbayek P.R., Tonnesen T., Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282 : 1: R 166-R 172.
9. Chatterjee B., Nydegger U.E., Mohacs P., et al Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT (1) antagonists. *Eur J. Heart Fail* 2000; 2:4 393-398.
10. Bolger A.P., Doehner W. Sharma R. et al. Anaemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. *Circulation* 2002; 106 : suppl : II 570- II 571..
11. Westenbrink B.D., Visser F.M., Voors A.A. et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J.* 2007; 28 : 166-171.
12. Gurm H.S., Gupta R., Lauer M.S. et al Hemoglobin levels an independent predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J. Am. Coll Cardiol* 2003; 41: Suppl: Issue 6 : suppl A.
13. Bauer C., Kurtz A., Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Ann Rev Physiol* 1989; 51: 845-856.
14. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The Kidney function as eritmeter. *Am. J. Kidney Dis* 2001; 38: 415 - 425.
15. Tang Y, Kats C.D. Anemia in Chronic Heart Failure. *Circulation*, 2006; 113 : 2454 - 61.
16. Anand I.S. Chandrashekhar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia : studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic variables, and plasma hormones. *Br. Heart J.* 1993; 70 : 357-62.
17. Lewis B.C., Karabi B, Jaffe R. et al. Anemia and heart failure: statement of the problem *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (suppl.7) : vii 3 - vii 6 doi: 10.1093 /ndt/ gth 1099.
18. Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S. et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Results from Val-He FT. *Circulation* 2005; 112 : 1121-27.
19. Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J. Cardiol* 2003; 91 : 888-91.
20. Pereira A.A., Sarnak M.Y. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease, *Kidney Int* 2003; 64 ( suppl) : s 32 - s 39.
21. Caiola K., Cheng J. NM. Use of Erythropoietin in Heart Failure Management. *Ann Pharmacother* 2004; 38 : 2145-49.
22. Jensen J.D., Eiskjaer H., Baqger Y.P., Pedersen E.B. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J. Intern Med* 1993; 233:125-130.
23. Fyhrquist F., Karpinnen K., Honkanen T. et al. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J. Intern. Med* 1989; 226 : 257-260.
24. Volpe M., Tritto C., Testa U. et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic and hormonal profiles. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74:468-473.
25. Pham J., Andrivet P., Sediame S. et al.

Increased erythropoietin synthesis in patients COLD or left heart failure is related to alternations in renal haemodynamics. *Eur J.Clin Invest* 2001; 31:103-109.

26. Van der Meer P., Lok D.Y., Januzzi Y.L., Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *Eur J Heart Failure* 2008; 29:1510 - 1515.

27. Quliyev F.Ə., Zahidova K.X. "Kardiorenal sindrom". Ümümdunya böyrək gününə həsr edilmiş konfransın materialları. Bakı, 2010, 11 mart.

28. Anker S.D., Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int.J.Cardiol.* 2002; 85: 51-66.

29. Nanas J.N., Matsonka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anaemia in patients with advanced heart failure. *J. Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2485-2489.

30. Silverberg D.S., 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: 1775-1780.

31. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C., Effect of Erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-299.

32. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The correction of anemia in severe, resistant congestive heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and renal failure - and markedly reduced hospitalization. *Clin Nephrol* 2002; 58: Suppl 1: s 37- s 45.

33. 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.

34. Karanovic N., Perisic Z., Salinger S. et al. Treatment with recombinant erythropoietin

improves left-ventricular function renal disease. *Eur Heart J.* 2003; 24: Abst: suppl: 615.

35. Ghali J.K., Anand I.S., Abraham W.T., Fonarow G.C. et al. STAMINA-He FT group. Randomized double blind trial of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic, chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J.Am Coll Cardiol* 2007; 49:753-762.

36. Ponikovski P., Anker S.D. Szachniewicz Z.J., Okonko D., Ledwige M., Zymlinski R., Ryan E., Wasserman S.M., Baker N. et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J.Am Coll Cardiol* 2007; 49: 753-762.

37. Van Veldhuisen D.J., Dickteijn K., Cohen-Solal A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with anemia and symptomatic heart failure. *Eur.J.Heart Fail* 2009; 11:1071-1077.

38. Klapholz M., Abraham W.T., Ghah J.K. et al. The safety and tolerability of darbepoetin alfa in patients with anaemia and symptomatic heart failure. *Eur J.Heart Fail* 2009; 11: 1071-1077.

39. Van der Meer P., Granveld H.F., Januzzi J.L. van Veldhuisen D.J. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009; 95:1309-1314.

40. Lipsic E., Westenbrink B.D., van der Meer P. et al. Low-dose erythropoietin improves cardiac function in experimental heart failure without increasing haematocrit. *Eur J.Heart Failure.* 2008; 10: 22-29.

41. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart *J.Clin Invest* 2003; 112: 999-1007.

42. Lin B., Luo X. Lin H, Li J., Shi H. A meta analysis of erythropoiesis -stimulating

agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur J.Heart Fail* 2010; 12:249-253.

43. Van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. et al. Erythropoietin induces neoreovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J.AmColl Cardiol* 2005; 46:125-133.

44. Westenbrink B.D., Lipsic E., van der Meer D, van der Harst P. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization. *Eur Heart J.* 2007; 28; 2018-2027.

45. Belonje A.M., Voors A.A., van Gilst W.N. et al. Effects of erythropoietin after an acute myocardial infarction: rationale and study design of a prospective, randomized, clinical trial (HEBE III). *Am Heart J* 2008; 155: 817-822.

46. Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y. et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N.Eng J.Med* 2009; 361; 2019-2031.

47. Leist M., Ghezzi P., Grasso G. et al. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 2004; 305: 239-242.

48. Mc.Murrey J.J., Anand I.S., Diaz R. et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J.Heart Fail* 2009; 11: 795-801.

49. Anker S.A., Comen-Colet J.C., Fillipatos G. et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study : a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J.Heart Fail* 2009; 11: 1084-1091.

50. Anker S.A., Comin Colet J, Filipatos G. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency *N.Eng J. Med* 2009; 361:2436-2448.

51. Kats S. D., Manchini D., Androne A.S., Hrykiewicz K. Treatment of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur. J.Heart Fail* 2003; Suppl 2/2: 221-224.

52. Klein L., Rudolf A, de Boer, Voors A.A. Should erythropoietin treatment in chronic heart failure be haemoglobin targeted? *Eur J. Heart. Fail* 2010; 12: 215-216.

## **Əlavə məlumatlar.**

### **Müəlliflərin töhfələri.**

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

### **Maliyyələşdirmə.**

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlar araşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rol malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

### **Məlumat və materialların əlçatanlığı.**

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

### **Bəyannamələr.**

#### **Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.**

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

### **Maraqların toqquşması.**

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

### **Müəlliflərə dair təfərrüatlar.**

1. Ə.Əliyev ad.ADHTİ, kardiologiya kafedrası



**Göndərilib:** 9 yanvar 2023-cü il. **Qəbul edilib:** 9 yanvar 2023-cü il. **Elektron nəşr:** 5 oktyabr 2023-cü il.