

16. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 1988; 69: 795–815.
17. Kleinknecht D, Bobrie G, Meyer O. et al. Recurrent thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 854–858.
18. Klempner P, Pollak AD, Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pathol* 1941; 32: 569–631.
19. Leaker B, McGregor A, Griffiths M. et al. Insidious loss of renal function in patients with anticardiolipin antibodies and absence of overt lupus nephritis. *Brit J Rheumatol* 1991; 30: 422–425.
20. Moroni G, Ventura D, Riva P. et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (1): 28–36.
21. Moss KE, Isenberg DA. Comparison of renal disease and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *J Rheumatol* 2001; 40: 863–867.
22. Nochy D, Daugas E, Droz D. et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 507–518.
23. Piette J.C., Kleinknecht D., Bach J.-F. Renal manifestation in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson R, Cervera R, Piette J.C., Schoenfeld Y. (eds) *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton: CRC Press; 1996: 169–181.
24. Ponticelli C., Moroni G. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413–424.
25. Rollino C., Mazzucco G., Boero R. et al. Is it possible to diagnose primary antiphospholipid syndrome (PAPS) on the basis of renal thrombotic microangiopathy (PAPS nephropathy) in the absence of other thrombotic process? *Ren Fail* 2003; 25 (6): 1043–1049.
26. Schwartz MM. Lupus vasculitis. *Contrib Nephrol* 1992; 99: 35–45.
27. Sipek-Dolnicar A, Hojnik M, Rozman B. et al. Small vessel thrombosis without thrombotic events in systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112 (15–16): 707–710.
28. Sipek-Dolnicar A, Hojnik M, Bozic B. et al. Clinical presentation and vascular histopathology in autopsied patients with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (3): 335–342.
29. Tectonidou M.G., Sotgiou F., Nakopoulou L. et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (8): 2569–2579.

## Эффективность и переносимость терапии парентеральными препаратами железа у гемодиализных пациентов, сравнение препаратов

**Халид А. Монием, Сунил Бхандари**

### Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in hemodialysis patients, a comparison of preparations

**Khalid A. Moniem, MBBS, Sunil Bhandari, MBChB, PhD, FRCP**  
**Department of Renal Medicine, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust,**  
**Hull Royal Infirmary, Kingston upon Hull, UK**

*Ключевые слова: Космофер, железо, безопасность, побочные реакции, Венофер*

Пациенты на гемодиализе нуждаются в применении парентеральных препаратов железа для восполнения/поддержания достаточных запасов железа и оптимизации применения эритропоэтина (ЭПО). В Великобритании доступны два препарата железа для парентерального применения: декстран железа (Космофер) и сахарат железа (Венофер). Безопасность применения данных препаратов до сих пор остается предметом дискуссии.

Для изучения безопасности и переносимости Космофера и Венофера было проведено наблюдательное исследование пациентов с хронической почечной недостаточностью и проспективное перекрестное исследование гемодиализных пациентов, исследовались побочные реакции, концентрация гемоглобина, ферритина и дозы эритропоэтина.

144 пациента получали Космофер (2294 дозы), 110 получали Венофер (2111 доз). Всего в обеих группах отмечено 15 случаев побочных реакций, эпизодов анафилаксии не было. 39 пациентов (28 мужчин), средний возраст 60,5 года, получавших Венофер, были переведены на введение Космофера на период 6 месяцев. Затем эти пациенты вновь были переведены на Венофер. За время исследования не было отмечено различий в концентрации гемоглобина, уровне ферритина и дозах эритропоэтина. На фоне

*Получено: 2 ноября 2006; внесены дополнения: 1 февраля 2007; принято к печати: 3 февраля 2007.*

©2007 The Authors

*Journal Compilation* ©2007 LMS Group · *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 9, 37–42

*Перевод печатается с разрешения обладателя авторских прав.*

введения 546 доз Космофера и 507 доз Венофера отмечено всего 13 случаев побочных реакций у 8 пациентов (8 – при применении Космофера, 5 – при применении Венофера). Перевод пациентов с введения Венофера на введение Космофера позволил уменьшить стоимость лечения на 77 фунтов на каждого больного за 6-месячный период исследования.

В данном исследовании оба препарата для парентерального применения оказались одинаково безопасными и эффективными. Для подтверждения результатов исследования и возможного пересмотра европейских рекомендаций надлежащей клинической практики необходимо исследование больших когорт пациентов.

**Hemodialysis patients require parenteral iron to replenish/maintain sufficient iron stores and optimize erythropoietin (EPO) use. Two parenteral iron preparations are available in the UK, iron dextran (CosmoFer) and iron sucrose (Venofer). Debate about their safety profiles continues.**

**We performed an observational study of chronic kidney disease patients and a prospective crossover study in hemodialysis patients to examine the comparative safety and tolerability of CosmoFer and Venofer. Side effects, hemoglobin, ferritin and EPO dose were recorded.**

**One hundred and forty-four patients received CosmoFer (2294 doses) and 110 received Venofer (2111 doses). Fifteen reactions occurred with no anaphylactic episodes in either group. Thirty-nine patients (28 men), mean age 60.5 years, on intravenous Venofer were converted to CosmoFer for 6 months. They were then converted back to Venofer. No differences in hemoglobin, EPO dose or ferritin levels throughout the study were observed. Side effects were minor after 546 and 507 doses of CosmoFer and Venofer (13 reactions (eight CosmoFer, five Venofer) occurred in eight patients). Conversion from Venofer to CosmoFer led to a cost saving of J77 per patient over the 6-month study period.**

**In this study, the two forms of therapy were equally safe and effective. Examination of a larger cohort of patients is necessary to verify these findings and potentially reassess European Best Practice Guidelines.**

## Введение

Анемия представляет собой широко распространенную проблему у гемодиализных пациентов. Коррекция анемии уменьшает проявления сердечно-сосудистой недостаточности (особенно при гипертрофии левого желудочка), улучшает самочувствие и качество жизни пациентов [1]. Несмотря на повсеместное применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (ЭПО), проблемой остается анемия, обусловленная железодефицитом [2].

Так, F. Valderrabano с соавт. сообщают о необходимости применения препаратов железа у 65% пациентов, получающих терапию ЭПО, а мы в своей практике обнаружили, что количество таких больных может достигать 90% [4, 5]. Поддержание оптимальной концентрации железа, как циркулирующего, так и его запасов, необходимо для оптимизации уровня гемоглобина, снижения дозы ЭПО и количества гемотрансфузий, обеспечивая, таким образом, экономию средств, затраченных на лечение [4].

Сравнительные исследования терапии пероральными и парентеральными препаратами железа показали, что для гемодиализных пациентов предпочтительнее парентеральный способ введения. Так, применение рекомендуемых в настоящее время режимов введения железа у диализных пациентов ведет к снижению потребности в ЭПО на 75% [4, 5]. На сегодняшний день доступны несколько препаратов железа для парентерального применения, наиболее широко распространены по всему миру являются декстран железа и сахарат железа.

Декстран железа представляет собой коллоидный раствор оксигидроксида железа в полимеризованном декстрани. Существует некоторая путаница, связанная со свойствами препаратов декстрана железа, поскольку формы, имеющие высокий молекулярный вес, отличаются по своим свойствам от низкомолекулярных форм. DexFerrum, производимый компанией Вифор и поставляемый в США American Regent Laboratories

(но не поставляемый в Великобританию), имеет более высокую молекулярную массу по сравнению с низкомолекулярным Космофером, представленным в Великобритании и США под названием INFeD.

Эта путаница лишь усилилась противоречивыми публикациями, касающимися молекулярной массы этих двух форм. Термины «высокий молекулярный вес» и «низкий молекулярный вес» являются весьма относительными, и приведенные данные о молекулярной массе отражают особенности применяемого хроматографического метода, для которого определяющим является калибровка аппарата. При использовании международного стандарта декстрана (полимер сахарозы) для калибровки молекулярная масса высокомолекулярного декстрана железа (к примеру DexFerrum) превышает 400 000 дальтон, по сравнению с которым Космофер/INFeD с массой лишь в 150 000 дальтон представляется низкомолекулярным.

На сегодняшний день хорошо известны клинические различия между низкомолекулярным и высокомолекулярным декстранами железа. Частые побочные реакции, в том числе и потенциально опасные для жизни, о которых сообщалось ранее, были связаны с высокомолекулярным декстраном железа. Их частота составляла около 9,7% [8]. Частота побочных реакций, связанных с применением низкомолекулярных декстранов, составляла примерно 5,4% [8]. R. Fletes с соавт. [9] сообщали, что при применении DexFerrum побочные реакции возникали в 8,1 раза чаще, чем при использовании INFeD. McCarthy, сравнивая INFeD с высокомолекулярным декстраном железа, выявил трехкратное увеличение риска побочных реакций при применении высокомолекулярного декстрана [10]. Об увеличении числа побочных реакций при применении высокомолекулярного по сравнению с низкомолекулярным декстраном железа сообщал P. Mamula с соавт. [11], при применении DexFerrum по сравнению с INFeD возрастало число жизнеугрожающих побочных реакций [12]. G.M. Chertow с соавт. проанализировали базу данных FDA, касающуюся побочных реакций при при-

менении 21 миллиона доз препаратов железа в США с 1998-го по 2000 год, и вновь отметили, что побочные реакции значительно чаще встречались у пациентов, получивших высокомолекулярный декстран железа по сравнению с получившими низкомолекулярный. Это касалось и значительно более высокой частоты жизнеугрожающих побочных реакций, включая анафилактические реакции, остановку сердечной деятельности, дыхательную недостаточность и смерть [13].

Сахарат железа (Венофер) является водорастворимым комплексом сахара гидроксидов железа. Он также имеет молекулярный вес около 150 000 дальтон (при измерении описанным ранее способом). Применяется преимущественно в Европе. Частота побочных реакций, по некоторым оценкам, может достигать 36%, однако тяжелые реакции гораздо менее распространены [14]. Анафилактические реакции редки. I. Macdougall с соавт. [15] сообщили, что при применении сахара железа не было отмечено ни одного случая гиперчувствительности с летальным исходом, а частота реакций гиперчувствительности оценивается как 2,6 случая на миллион доз. В Великобритании было зарегистрировано два случая смерти пациентов, получавших сахарат железа. База данных «желтых карточек» Великобритании сообщает о двух смертях, связанных с сахаратом железа, с 1996 года [16].

Для низкомолекулярного декстрана железа провести подобный анализ не представляется возможным, т. к. сообщения, касающиеся всех типов декстрана железа (как высокомолекулярного, так и низкомолекулярного), собраны в одном отчете. Всего с 1963 года зарегистрировано 14 случаев смерти, за этот период времени применялись 5 различных препаратов железа, из которых низкомолекулярным является только Космофер, ставший доступным в Великобритании лишь с 2001 года. [16]. Это смешение связано с тем, что все виды декстрана железа рассматривались как имеющие одинаковые побочные реакции, и усугубляется тем, что контролирующий орган (Medicines Control Agency) объединяет все сообщения в одну категорию, не делая различий между высокомолекулярными и низкомолекулярными декстранами железа. Не зарегистрировано ни одной смерти, связанной с применением низкомолекулярного декстрана железа в Великобритании (частная информация от производителя и дистрибьюторов Великобритании).

Дискуссия по поводу безопасности и переносимости декстрана железа и сахара железа продолжается и в настоящее время, именно поэтому мы предприняли пилотное исследование с целью сравнения этих двух препаратов по эффективности и переносимости, включая возможность развития жизнеугрожающих побочных реакций.

### Методы

Оба исследования проводились в одном нефрологическом отделении. Одобрения этического комитета не потребовалось, так как первая часть исследования была ретроспективной. Проспективная часть возникла как результат изменения схемы терапии железом в отделении. Первоначально осуществлено ретроспективное исследование результатов применения

в одном центре низкомолекулярного декстрана железа (Космофер) и сахара железа (Венофер), с анализом всех отмеченных побочных реакций. 144 пациента (85 на гемодиализе, 28 на перитонеальном диализе, 3 после трансплантации и 28 додиализных пациентов) получали Космофер (всего 2294 дозы), и 110 пациентов (88 на гемодиализе и 22 на перитонеальном диализе) получали Венофер (2111 доз).

Второй частью стало проспективное перекрестное пилотное исследование стабильных гемодиализных пациентов. В исследование включены пациенты от 18 до 90 лет. Критериями исключения являлись серьезные предшествующие реакции на любую форму парентеральных препаратов железа, сопутствующие инфекционные заболевания и перегрузки железом. В исследование вошли 39 стабильных пациентов (этиология заболевания почек приведена в табл. 1), находящихся на гемодиализе (28 мужчин и 11 женщин), средний возраст  $60,5 \pm 2,6$  года (от 25 до 78 лет) и получавших 100 мг Венофера внутривенно каждые 2 недели. Эти пациенты переводились на инфузии 100 мг Космофера каждые 2 недели на период 6 месяцев. Из диализной популяции были выбраны пациенты, наиболее нуждающиеся в терапии препаратами железа. Пациенты с интоксикацией алюминием либо с выраженным гиперпаратиреозом (более чем 4-кратное превышение нормы ПТТ) были исключены из исследования.

Далее пациенты были вновь переведены на введение Венофера в первоначальной дозе и наблюдались еще в течение 6 месяцев. Препараты железа вводились еще в последнем часе диализа в порт венозной ловушки гемодиализного контура. Побочные эффекты тщательно выявлялись и регистрировались наряду с концентрацией гемоглобина, уровнем сывороточного ферритина и дозами ЭПО. Клинические симптомы побочных реакций отмечались медицинскими сестрами, у всех пациентов регулярно измерялись пульс и артериальное давление. Кроме того, пациентам предлагалось сообщать о любых симптомах во время лечения и по его завершении. Пациентам задавали вопросы о любых изменениях в самочувствии и о любых новых симптомах, даже не относящихся к проводимой терапии. В конце инфузии медицинскими сест-

Таблица 1

### Этиология заболеваний почек пациентов перекрестного исследования

Этиология почечной недостаточности	Количество пациентов
Гломерулонефриты	6
Гломерулосклероз, подтвержденный биопсией	2
Поликистоз почек	2
Врожденные нефриты	2
Реноваскулярные заболевания	1
Гранулематоз Вегенера, васкулиты	1
Не уточнена	11
Миеломная болезнь	1
Хронический пиелонефрит, рефлюкс	3
Острый тубулярный некроз	2
Диабетическая нефропатия	5
Обструктивная уропатия	2
Опухоль почек	1



рами проводился повторный осмотр пациентов. Пациентам предлагалось сообщать о всех симптомах в течение 24 часов после инфузии.

### Введение железа

Пациентам внутривенно вводился препарат железа в дозе 100 мг (ампулы Венофера либо Космофера 100 мг/мл). Введение осуществлялось в виде инфузии препарата в 100 мл физиологического раствора, проводившейся на последнем часе диализа в порт венозной ловушки гемодиализного контура (время инфузии – 1 час). Пациенты наблюдались на протяжении всей инфузии.

### Статистика

Если ниже не оговорено отдельно, для всех проверяемых гипотез значимость определялась как 0,05, двусторонний анализ проводился с использованием *t*-теста и Манна–Уитни *U*-теста. Основные демографические параметры приведены в виде описательной статистики с указанием средних значений и стандартных отклонений.

### Экономический анализ

Экономический анализ проведен на основании стоимости препаратов, поставляемых провайдером в отделение. Длительность введения препаратов и трудозатраты сестер были идентичны.

### Результаты

При обсервационном исследовании отмечено 15 реакций у 9 пациентов, ни в одной группе не было эпизодов анафилаксии (рис. 1). У 6 пациентов отмечены реакции на введение Венофера (3 – диарея, 4 – головные боли), у 5 пациентов – на Космофер (один жаловался на покалывание языка и легкую боль в груди, один отмечал покраснение кожи и парестезии, один – диарею и рвоту, один – головную боль и диарею, один – только головную боль). Два пациента отмечали головную боль при применении обоих препаратов, причем один из них отмечал также и диарею при применении обоих препаратов. Все эти пациенты благоприятно реагировали на прекращение инфузии, смену препарата, снижение дозы либо скорости введения последующих доз. При первом возникновении легких побочных реакций инфузию прекращали, последующие инфузии производились с меньшей скоростью. Если в дальнейшем вновь отмечались реакции, несмотря на снижение скорости инфузии, либо тяжесть реакции нарастала, то производилась смена препарата.

При проспективном исследовании не отмечено изменения концентрации гемоглобина в процессе перехода на применение Космофера ( $10,34 \pm 0,26$ ;  $10,33 \pm 0,23$ ;  $10,67 \pm 0,18$ ;  $p = 0,2$ ). Не выявлено значимой разницы в уровне ферритина и дозах ЭПО между

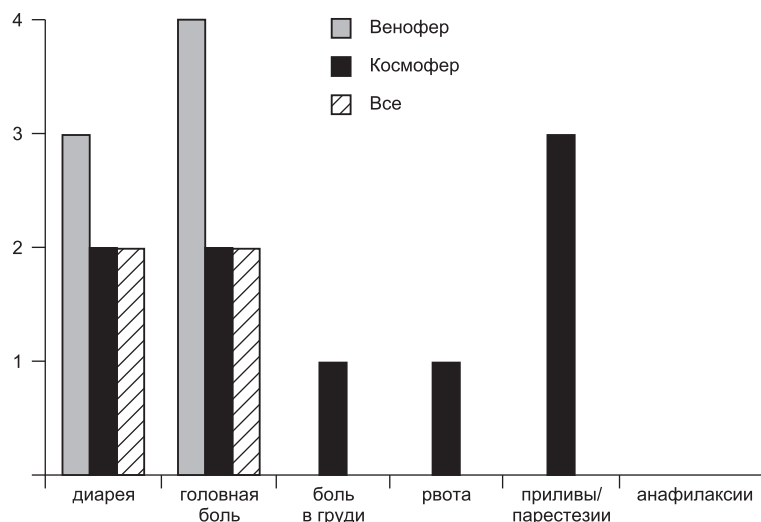


Рис. 1. Побочные реакции при внутривенном введении препаратов железа в период обсервационного исследования

Таблица 2

Побочные реакции при проспективном исследовании применения Венофера и Космофера у гемодиализных пациентов

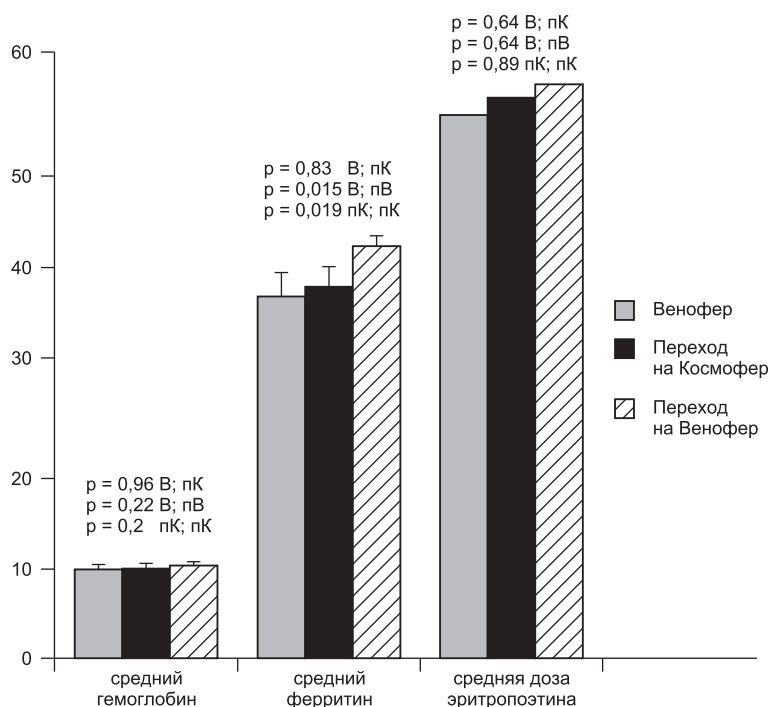
Побочные реакции	КосмоФер	Венофер
Боли в груди	1	0
Диарея	1	2
Покраснение лица	2	0
Головная боль	2	3
Парестезии	1	0
Рвота	1	0

группами в период первой смены препарата (рис. 2). Однако интересно отметить рост сывороточного ферритина после возвращения к терапии Венофером ( $p = 0,02$ ). Вновь следует отметить, что серьезных побочных реакций во время исследования отмечено не было.

При проведении проспективного исследования отмечено 13 реакций у 8 пациентов. У пациентов, получавших Космофер, зарегистрировано 8 реакций (у 4 пациентов), у получавших Венофер – 5 реакций (у 4 пациентов). У одного пациента отмечались сходные побочные реакции при введении обоих препаратов. Все зарегистрированные побочные реакции относились к категории легких (табл. 2). Реакции отмечались, как правило, при введении первой дозы препарата. Всего было введено 1053 дозы препаратов железа (546 Космофера и 507 Венофера). Все пациенты с множественными реакциями хорошо ответили на снижение скорости инфузии и дозы препаратов – вводилось 50 мг железа за тот же временной интервал.

Переход с применения Венофера на Космофер уменьшал стоимость терапии приблизительно на 77 фунтов для каждого пациента за 6 месяцев, что прямо соответствует разнице в стоимости препаратов, приобретаемых аптекой. Экономия составляла примерно  $\$64,15$  на один грамм вводимого железа.

Не выявлено значимых отличий после перехода на Космофер, но отмечено значимое увеличение сывороточного ферритина после второй смены препарата.



**Рис. 2. Средние концентрации гемоглобина (Нб, г/дл), сыровоточного ферритина (нг/л), дозы эритропоэтина (ЕРО) в начале лечения Венофером (В), после перевода на Космофер (ПК) и возвращения к Веноферу (ПВ)**

### Обсуждение

Безопасность и переносимость парентеральных форм препаратов железа зависит от молекулярной массы и стабильности комплекса железа [17, 22]. Появление Космофера – низкомолекулярного декстрана железа – может быть расценено как некая ступень эволюции, позволившая предложить для использования стабильный комплекс железа со значительно меньшей, по сравнению с высокомолекулярными декстранами железа, частотой побочных эффектов. Целый ряд исследований подтверждает данную точку зрения. Препараты высокомолекулярного декстрана железа более не применяются в Великобритании, однако высокомолекулярный DexFerrum продолжает производиться компанией «Вифор» и продается в США [20, 22].

Настоящее исследование является первым проспективным перекрестным исследованием, сравнивающим низкомолекулярный декстран железа (Космофер) и сахарат железа (Венофер).

В данное проспективное исследование включены пациенты, получающие плановый гемодиализ. Мы продемонстрировали, что оба препарата железа одинаково эффективны для поддержания уровня ферритина и гемоглобина у пациентов, получающих эквивалентные дозы ЭПО. Значимый рост уровня сыровоточного ферритина в конце исследования может быть отчасти связан с накоплением железа на протяжении исследования либо со свойствами самого препарата железа.

Не выявлено достоверных различий в частоте зарегистрированных побочных реакций при введении двух препаратов железа, анафилактических реакций не отмечено. Малое число побочных реакций, возможно,

связано с незначительным количеством пациентов, относительно небольшим объемом вводимого железа, которое подвергалось разведению в гемодиализном контуре, и/или продолжительностью введения. Также возможно влияние отчасти пристрастной выборки больных в перекрестной части исследования, в отличие от его наблюдательной части. К тому же, т. к. исследование было не рандомизированным, остается возможность остаточного эффекта, который мог повлиять на результаты. Однако в целом в данном исследовании безопасность обоих препаратов оказалась сравнимой и была удовлетворительной.

В используемых в настоящее время пересмотренных Европейских рекомендациях надлежащей клинической практики (Revised European Best Practice Guidelines) по лечению анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью отдается предпочтение сахарату железа, что основано на данных о побочных реакциях ранее применявшихся препаратов декстрана железа (уровень доказательности В) [23]. Сравнительные данные, позволяющие подтвердить эти рекомендации, отсутствуют. Таким образом, проведенное исследование дает новое понимание возможностей

применения низкомолекулярного декстрана железа при хронической почечной недостаточности и места этого препарата в терапевтическом арсенале клинициста, особенно практикующего в условиях ограниченного финансирования.

Кроме того, фармакокинетика низкомолекулярного декстрана железа позволяет введение очень больших доз в виде однократной инфузии, что весьма привлекательно для пациентов с низким уровнем клубочковой фильтрации (додиализные пациенты) и пациентов на перитонеальном диализе. Ведение таких пациентов может осуществляться без частых визитов в госпиталь для инфузий, что было необходимо при наличии только сахарата железа. Может быть достигнута экономия по сравнению с множественными введениями сахарата железа на транспортировке пациентов и амбулаторных расходах.

На основании клинических результатов (концентрация гемоглобина, ферритина, постоянная доза эритропоэтина), частоты и тяжести побочных реакций данное исследование демонстрирует, что низкомолекулярный декстран железа может успешно применяться у гемодиализных пациентов. В дополнение к клиническим результатам применение Космофера позволяет среднему диализному центру на 200 пациентов в год сэкономить 30 000 фунтов. Этот финансовый результат может быть потенциально экстраполирован на пациентов с хронической почечной недостаточностью, включая и получающих перитонеальный диализ.

Многие вопросы, касающиеся выбора препарата железа для внутривенного введения у пациентов с хроническими заболеваниями почек, остаются невыясненными. Повышенное внимание при выборе парен-

терального препарата железа уделяется токсичности, включая воздействие постоянного введения железа на иммунитет и подверженность инфекциям, частоте введения и возможной роли в гибели тубулярных и эндотелиальных клеток. Возможно, что введение железа у додиализных пациентов может оказывать токсическое воздействие на ткань почек и приводить к прогрессированию нефросклероза. Последнее обстоятельство, наиболее важное для прогнозирования сохранности остаточной функции почек до начала гемодиализа, остается невыясненным. Необходимы более широкие исследования для подтверждения полученных данных.

### Литература

1. Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: not just an innocent bystander? Arch Intern Med 2003; 163: 1400–1404.
2. Silverberg D, Blum M, Agbaria Z. et al. Intravenous Iron for the treatment of predialysis anaemia. Kidney Int 1999; 69 (Suppl.): S79–85.
3. Valderrabano F, Horl W, Macdougall I. et al. Pre-dialysis survey on anaemia management. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 89–100.
4. Bhandari S, Brownjohn A, Turney J. Effective utilization of erythropoietin with intravenous iron therapy. J Clin Pharm Ther 1998; 23: 73–78.
5. Bhandari S, Norfolk D, Brownjohn A, Turney J. Evaluation of RBC ferritin and reticulocyte measurements in monitoring response to intravenous iron therapy. Am J Kidney Dis 1997; 30: 814–821.
6. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 2070–2076.
7. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. Am J Hematol 2004; 76: 74–78.
8. Coyne D.W., Adkinson N.F., Nissenson A.R. et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients. II. Adverse reactions in iron dextran-sensitive and dextran-tolerant patients. Kidney Int 2003; 63: 217–224.
9. Fletes R, Lazarus JM, Gage J, Chertow M. Suspected iron dextran-related adverse events in haemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 37: 743–749.
10. McCarthy JT, Regnier CE, Loebertmann CL, Bergstralh EJ. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran – a comparison of two products. Am J Nephrol 2000; 20: 455–462.
11. Mamula P, Piccoli DA, Peck SN, Markowitz JE, Baldassano RN. Total dose intravenous infusion of iron dextran for iron-deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2002; 34: 286–290.
12. Case G. Maintaining iron balance with total-dose infusion of intravenous iron dextran. ANNA J 1998; 25: 65–68.
13. Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O., Ablmen J. On the relative safety of parenteral iron formulations. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1571–1575.
14. Venofer Package Insert. American Regent Laboratories, Inc.: Shirley, NY, 2000.
15. Macdougall I, Bailie G, Richardson D, Tanner J, Gagnon S.P. Worldwide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): analysis of 1 044 477 patients from 1992 to 2001. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 333A (abstract).
16. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Yellow Card Database, UK. Accessed at <http://www.yellowcard.gov.uk> (last accessed 29/01/07).
17. Fishbane S, Kowalski E. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate and sodium ferric gluconate. Semin Dial 2000; 13: 381–384.
18. Yee J, Besarab A. Iron sucrose the oldest iron therapy becomes new. Am J Kidney Dis 2002; 40: 1111–1121.
19. Charytan C, Leven N, Al-Saloum M. et al. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia. North American Clinical Trial. Am J Kidney Dis 2001; 37: 300–307.
20. Fishbane S, Ungureanu V, Maesak JK. et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 28: 529–534.
21. Van Wyck D.B., Cavallo G., Spinowitz B.S. et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran. North American Clinical Trial. Am J Kidney Dis 2000; 36: 88–97.
22. Eichbaum Q., Foran S., Dzik S. Is iron gluconate really safer than iron dextran? Blood 2003; 101: 3756–3757.
23. Locatelli F, Aljama P, Barany P. et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19; (Suppl. 2): ii 1–47.