

ные симптомы вторичного гиперпаратиреоза. После тотальной ПТЭ боли в суставах быстрее облегчались у тех пациентов, кто имел высокий уровень ЩФ до операции, в сравнении с теми, у кого этот показатель был нормальным. Рецидив вторичного гиперпаратиреоза после тотальной ПТЭ констатирован у 4,5%.

Таким образом, вторичный гиперпаратиреоз и реальные остеопатии остаются важной проблемой ХПН, особенно в условиях длительной диализной терапии. К настоящему времени во многом расширились представления о механизмах и факторах риска этой патологии, непрерывно совершенствуются методы лечения. Очевидно, что своевременный и адекватный контроль нарушений гомеостаза кальция и фосфора является необходимой предпосылкой предупреждения и лечения вторичного гиперпаратиреоза. Однако вопрос об оптимальных методах этого контроля все еще остается предметом изучения.

Литература

1. Coen G, Mazzaferro S, Manno M. et al. No acceleration and possibly slower progression of renal failure during calcitriol treatment in

predialysis chronic renal failure. *Ital. J. Miner. Electrolite Metab.* 1994; 8; 3: 117–121.

2. Dressier R, Laut J, Lynn RI. et al. Long-term high dose intravenous calcitriol therapy in end-stage renal disease patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nephrol.* 1995; 43; 5: 324–331.

3. Goodman W.G, Coburn J.W. The use of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in Early Renal Failure. *Ann. Rev. of Med.*, 1992; 43: 227–237.

4. Herrman P, Ritz E, Schmidt-Gauk H. et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients; a randomized prospective trial. *Nephron*, 1994; 67: 48–53.

5. Mazzaferro S, Pasquali M, Ballanti P. et al. Intravenous versus oral calcitriol therapy in renal osteodystrophy: results of a prospective, pulse and dose-comparable study. *Miner. Electr. Metab.* 1994; 20; 8: 97–102.

6. Mizumoto D, Watanabe Y, Fukuzawa Y. et al. Identification of risk factors of secondary hyperparathyroidism undergoing long-term hemodialysis with vitamin D₃. *Nephrol. Dial. Transpl.* 1994; 9; 12: 1751–1758.

7. Tsukamoto Yu, Moriya R, Nagaba Ya. et al. Effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyroidism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Amer. J. Kidn. Diseases*, 1995; 25; 6: 879–886.

8. Walgenbach S, Hommel G, Berhard G. et al. Prospective Beobachtungsstudie zur operativen therapie des renalen hyperparathyroidismus. *Chirurg* 1997; 68; 2: 147–153 (Eng. Abstr.).

Современные представления об анемии при почечной недостаточности

Питер Г. Блэйк

Отделение нефрологии. Лондонский научный центр здоровья и Университет Западного Онтарио, Лондон, Онтарио, Канада

Anemia of Renal Failure – An Update

Peter G. Blake

Division of Nephrology. London Health Science Center, London, Ontario, Canada

Ключевые слова: ХПН, анемия, лечение Эпо, целевой гемоглобин, запасы железа, воспаление.

Введение

Внедрение в клиническую практику в конце 1980-х годов рекомбинантного эритропоэтина (Эпо) стало поворотным пунктом в лечении терминальной ХПН (ТХПН) [1]. Оно привело к улучшению качества жизни больных и, по-видимому, способствовало наблюдаемому в течение последнего десятилетия повышению их выживаемости, хотя это и вызывает некоторые сомнения. Наконец, клиническое использование Эпо открыло для нефрологического сообщества много нового относительно анемии при почечной недостаточности (ПН), значения в ее механизме воспаления и дефицита железа.

Этиология анемии

Анемия ПН обусловлена преимущественно дефицитом эритропоэтина и, таким образом, у большинства пациентов она может быть с успехом лечена его вве-

дением [1]. Однако в последнее время стал понятным вклад и других факторов в механизм анемии при ПН. Наиболее важными из них являются дефицит железа и воспаление, которые будут специально рассмотрены в настоящем сообщении. Менее значимую роль играют неадекватный диализ, гиперпаратиреозидизм, при котором анемия может быть обусловлена фиброзом костного мозга, наблюдаемый относительно редко дефицит фолатов, а также сопутствующее гематологическое заболевание, ранее не распознанное, например, гемоглобинопатия и гипопластическая анемия.

Последствия анемии

Давно известно, что анемия сопровождается слабостью и снижением качества жизни. Однако в последние 15 лет стало очевидным также, что при ПН наиболее значимыми последствиями анемии являются осложнения со стороны сердца [2]. В ответ на анемию немедленно возрастает сердечный выброс, а затем развивается

* Перевод Н.А. Томиной

гипертрофия левого желудочка. Последняя может стать необратимой и в свою очередь привести к дилатации левого желудочка, снижению фракции выброса, застойной сердечной недостаточности и в конечном счете – к смерти [2, 3]. Значение такого эффекта анемии очевидно, если принять во внимание, что смертность вследствие кардиальной патологии при ТХПН в 20 раз выше, чем в общей популяции.

Заблевания сердца при ХПН разделяют на две категории. К одной из них относится стандартная ишемическая болезнь сердца, а к другой – кардиомиопатия, или дисфункция миокарда [3]. Анемия представляет собой фактор риска возникновения именно кардиомиопатии. Другими факторами риска этого варианта поражения сердца являются артериальная гипертония, белково-энергетическая недостаточность (*malnutrition*) и, возможно, гиперпаратиреоз. Foley и соавт. показали, что снижение гемоглобина на каждый 1 г/дл сочетается с повышением риска возникновения дилатации левого желудочка на 49%, риска систолической дисфункции – на 55%, застойной сердечной недостаточности – на 24% и риска смерти – на 25% [3]. Однако эти данные характеризуют лишь связь между анемией и перечисленными осложнениями, в то же время до сих пор остается недоказанным тот факт, что коррекция анемии снижает частоту застойной сердечной недостаточности или летальность.

Положительные эффекты Эпо

По мнению большинства авторов, внедрение в клиническую практику Эпо есть громадный прогресс в лечении ТХПН в последние 20 лет [1]. Его использование позволяет успешно корригировать анемию у 80% больных. Показано, что под влиянием Эпо-терапии улучшается качество жизни пациентов, значительно снижается потребность в гемотрансфузиях, что способствует решению проблемы инфицирования вирусами гепатита В и С и, кроме того, уменьшает вероятность сенсбилизации против антигенов потенциального донора почечного трансплантата [4, 5].

Принципиальным, однако, является вопрос, может ли лечение Эпо способствовать регрессии тех повреждений миокарда, которые были вызваны анемией, и, если это возможно, то в какой мере. В первоначальных рандомизированных исследованиях, в которых под влиянием Эпо-терапии гемоглобин повышался до 10 г/дл (гематокрит до 33%), были доказаны улучшение качества жизни и ряд других положительных физиологических эффектов. Однако авторам не удалось выявить влияния этого лечения на частоту поражений сердца или выживаемость больных [4, 5]. Поэтому было высказано предположение о том, что такой эффект мог бы быть достигнут только при полной коррекции анемии. Для выяснения этого вопроса недавно были проведены специальные исследования, в которых сравнивались эффекты полной и частичной коррекции анемии, более принятой в настоящее время. В частности, Bessagab и соавт. в контролируемом многоцентровом рандомизированном исследовании сопоставили результаты применения Эпо у больных с ТХПН и клиническими признаками кардиальной патологии в двух группах, в одной из которых гемоглобин восстанавливался до

10 г/дл (целевой гематокрит 30%), а в другой – до 14 г/дл (целевой гематокрит 42%) [6]. Удивительно, но это исследование было прекращено в связи с повышенной летальностью и высокой частотой тромбозов артериовенозной фистулы в группе с высоким целевым гематокритом. Такой результат существенно охладил желание полной коррекции анемии. Несколько позднее Foley и соавт. провели исследование, в котором был прослежен эффект полной коррекции анемии у больных с бессимптомным течением кардиальной патологии, то есть в случаях, когда она выявлялась лишь при эхокардиографии. Нормализация гематокрита в таких случаях не сопровождалась повышенной летальностью. Более того, исследование Foley и соавт. выявило даже некоторые клинические преимущества нормализации гемоглобина, а именно сложилось впечатление, что при этом замедляется прогрессирование гипертрофии левого желудочка и ее трансформация в дилатацию левого желудочка [7]. Однако никакой регрессии уже существующей гипертрофии или дилатации левого желудочка авторам доказать не удалось. Не было отмечено также и какого-либо эффекта полной коррекции анемии на выживаемость, хотя в этом отношении исследование и не было достаточным.

Из приведенных данных может быть сделан следующий вывод – у больных с клиническими проявлениями кардиальной патологии полная коррекция анемии нежелательна. Вполне возможно, что при ПН анемия является в известной мере защитой против артериальной гипертонии и тромбозов. Можно полагать также, что при тяжелой и давно сформированной кардиальной патологии эти потенциально вредносные эффекты коррекции анемии перевешивают возможные преимущества ее полного устранения. Хорошо известно, что анемия ХПН часто возникает при уровне клубочковой фильтрации 30–40 мл/мин, и в этот же период нередко возникает гипертрофия левого желудочка [8]. Нельзя исключить поэтому, что полная коррекция анемии может быть более эффективной на ранних стадиях ХПН. В связи с этим представляется, что к лечению и устранению анемии следует стремиться задолго до начала диализа. Этот вопрос нуждается в специальном изучении с использованием рандомизации.

Целевой гемоглобин и Эпо

С учетом результатов приведенных исследований, а также высокой стоимости Эпо в стандартных рекомендациях по лечению анемии по-прежнему предлагается ее частичная коррекция. Так, в рекомендациях Национального Почечного Фонда США, именуемых «ДОКИ» («DOQI»), как и в рекомендациях Канадского Общества Нефрологов в качестве целевого обозначен гемоглобин 11 г/дл (гематокрит 33) [9, 10]. Европейская Почечная Ассоциация советует поддерживать у 85% больных гемоглобин на уровне выше 11 г/дл [11]. Повышение его до более высокого уровня может быть оправдано у молодых пациентов, стремящихся работать, когда преимущества более высокого уровня гемоглобина могут перевесить риск, связанный с его нормализацией. Тем не менее у больных с кардиальной патологией к повышению гемоглобина выше 12 г/дл следует относиться с большой осторожностью.

В то время как у больных с ТХПН рекомендуемый целевой гемоглобин в настоящее время в общем достигается, примечательно, что этого нет на этапе прогрессирования преддиализной ХПН. Например, средний гематокрит у больных, начинающих диализ, в США составляет только 28%, что означает гемоглобин 9,3 г/дл [12]. Только 21% из общего числа этих больных имеет гематокрит выше рекомендуемого, то есть более 32%. Эти данные полностью согласуются с тем, что в США лишь 23% больных с ТХПН получают Эпо до начала диализа [12]. А именно этот период является таким, когда Эпо может быть нужен для предупреждения необратимых изменений в сердце. Недостаточное лечение анемии у таких пациентов объясняется, по-видимому, несколькими причинами. Наиболее важной из них является позднее обращение к нефрологу, весьма обычное в США. Играть роль также и высокая стоимость Эпо и связанные с этим финансовые ограничения его использования. Возможна также и недооценка значения преддиализного лечения анемии, проистекающая из отсутствия достаточного объема рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих важность такого подхода.

Состояние запасов железа при ХПН

С началом клинического использования Эпо стало понятным, что для ХПН и ТХПН весьма характерен дефицит железа [13]. Что касается гемодиализных пациентов, то о них, разумеется, это было известно давно, поскольку процедуры гемодиализа сопряжены с постоянными кровопотерями. Однако стало очевидным также, что дефицит железа характерен и для больных, получающих перитонеальный диализ, а также для пациентов с прогрессирующей ХПН на додиализном этапе. Причинами дефицита железа при этом, видимо, являются недостаточное питание, нарушение кишечной абсорбции железа и скрытые кровопотери [13]. В одном из недавних исследований было показано, что дефицит железа, определяемый в настоящее время как снижение уровня ферритина сыворотки крови ниже 100 мкг/л и/или насыщения сывороточного трансферрина менее чем на 20%, выявляется на додиализном этапе ХПН у $2/3$ больных [14]. Более того, стало понятным, что при лечении Эпо костный мозг больных с ПН активизируется. В связи с этим растет потребность в железе, что делает еще более явным (еще более характерным) дефицит железа. Не вызывает сомнений, что дефицит железа снижает эффективность Эпо. Поэтому можно сказать, что дефицит железа как абсолютный, так и относительный, является главной причиной резистентности к действию Эпо [13].

Оценка состояния запасов железа при ТХПН находилась в последние годы в центре особого внимания. Первоначально в качестве наиболее важного диагностического индекса рассматривался сывороточный ферритин. Его величина ниже 100 мкг/л признавалась специфическим показателем дефицита железа. Однако этот индекс не обладает достаточной чувствительностью, ибо у многих больных с дефицитом железа он может быть повышен вследствие одновременно имеющегося воспаления [13]. Как будет вкратце рассмотрено ниже, воспаление при ТХПН часто протекает клиниче-

ски латентно. Как следствие, приобрела популярность оценка дефицита железа по проценту насыщения сывороточного трансферрина, и степень насыщения ниже 20% теперь признается диагностически значимым показателем. Однако с этим тестом связаны другие проблемы. В частности, установлены существенные дневные колебания уровня насыщения трансферрина. Далее интерпретация насыщения трансферрина может быть затруднена при воспалении и белково-энергетической недостаточности [13]. Был также предложен и другой тест – контроль процента гипохромных эритроцитов. Однако он не получил широкого распространения.

Таким образом, в настоящее время наиболее принята диагностика дефицита железа при ХПН по уровню сывороточного ферритина ниже 100 мкг/л и насыщения трансферрина менее 20% [9, 10]. Однако следует осторожно относиться к такой диагностике в случаях, когда насыщение трансферрина ниже 20%, а ферритин сыворотки превышает 800 мкг/л. Неясно, принесет ли пользу таким больным агрессивная терапия железом, и весьма вероятно, что в таких случаях она причинит больше вреда, чем пользы.

Применение железа

В последние годы становится все более очевидным, что во многих случаях ТХПН пероральное применение железа не может устранить его дефицит. Это объясняется несколькими причинами. В связи с побочными эффектами усвояемость железа при его пероральном применении нередко бывает очень плохой, кишечная абсорбция часто оказывается нарушенной, и степень дефицита железа в организме обычно существенно выше той, которая может быть купирована его оральным введением в течение приемлемого интервала времени. Соответственно, в последние годы возросло использование железа в виде внутривенных инфузий. Вначале это был преимущественно декстран железа. Позднее появились и стали широко доступными другие препараты – глюконат железа, полисахарид железа [15, 16]. При использовании этих препаратов менее вероятны реакции анафилактического типа, возникающие иногда при введении декстрана железа. В настоящее время гемодиализным больным с дефицитом железа принято назначать внутривенно суммарно примерно 1 г железа, который следует ввести дробно в течение 10–20 сеансов гемодиализа [9, 10, 11]. Далее часто назначают поддерживающие малые дозы внутривенного железа, вводя его от одного до четырех раз в месяц. В лечении больных, получающих перитонеальный диализ и имеющих дефицит железа, в настоящее время прослеживается такая же тенденция – вводится декстран железа внутривенно в количестве 500–1000 мг каждые 3–6 месяцев в зависимости от потребности [17]. Такая же тактика применения полисахарида железа используется и при прогрессирующей ХПН на додиализном этапе, причем не только после начала Эпо-терапии [16].

Следует отметить, что ряд авторов предлагает вводить железо внутривенно при недостаточной эффективности Эпо, причем даже в случаях, когда ферритин и насыщение сывороточного трансферрина превышают 100 мкг/л и 20% соответственно. При этом предполагается, что в таких случаях возможен «функциональный

дефицит железа» [13]. Этот термин применяется для характеристики ситуации, когда стандартные тесты не выявляют очевидный дефицит железа, но его внутривенное введение приводит к значимому росту гемоглобина.

Возникает вопрос, насколько безопасна такая агрессивная терапия внутривенным введением железа, предложенная в последнее время. Опубликовано одно исследование, основанное на данных регистра США, в котором повышена летальность больных, получавших повторно внутривенно высокие дозы железа, ставится в связь с такой тактикой лечения [18]. Разумеется, трудно утверждать, что это не является следствием сопутствующих заболеваний у больных, которые нуждались в столь высоких дозах железа. Иными словами, не ясно, увеличивалась ли летальность именно в связи с введением железа как такового. Известно, однако, что присутствие железа может нарушать ответ на инфекцию и воспаление [13]. Кроме того, показано, что перегрузка железом может быть токсичной для сердца, печени и других органов. Все это следует иметь в виду при назначении внутривенных препаратов железа. В частности, этого, видимо, лучше не делать у большинства пациентов с уровнем ферритина более 800 мкг/л, особенно у пожилых или астенизированных, а также когда особенно высок риск инфекций или поражения сердца. В то же время, возможно у молодых, более сохраненных пациентов может быть оправдано более щадящее использование железа. Целесообразно также прекращать внутривенное введение железа во время интеркуррентных инфекций или при лихорадке неясного генеза, чтобы не снижать противомикробную защиту пациента.

При насыщении трансферрина более 50% введение железа следует прекратить [9]. При менее значительном повышении его доза должна быть снижена. Следует иметь в виду, что показатели уровня ферритина и насыщения трансферрина могут ввести в заблуждение, если они определены сразу после внутривенного введения железа. Их рекомендуется определять не ранее, чем через 2 недели после внутривенного введения последней дозы железа [9, 10]. У больных, получающих железо внутривенно, такой скрининг следует проводить, по крайней мере, каждые 3 месяца.

Пероральное введение железа все еще играет важную роль в терапии Эпо, особенно когда препараты для внутривенного введения трудно доступны. Оно может с успехом применяться при небольшом дефиците железа. При этом следует лишь иметь в виду возможную плохую усвояемость пероральных препаратов, обусловленную их нередкими побочными действиями на гастроинтестинальный тракт [13].

Воспаление

В последние годы все более признается, что для прогрессирующей ХПН и ТХПН характерно состояние «хронического воспаления» [20, 21]. При этом во многих случаях это не проявляется клинически, и очевидный фокус инфекции не выявляется. Признаками синдрома «хронического воспаления» при ХПН являются высокий уровень С-реактивного белка, низкий альбумин сыворотки крови, высокий уровень сывороточного

ферритина, низкий уровень сывороточного железа и сывороточного трансферрина, а также анемия, относительно резистентная к Эпо-терапии. В самом деле, можно сказать, что воспаление является следующей после дефицита железа наиболее частой причиной неэффективности Эпо-терапии. К сожалению, если причина такого воспаления не может быть найдена, как это часто бывает, его эффективное лечение невозможно. В некоторых случаях, однако, инфекция является очевидной, например, при инфицировании, связанном с доступом, при пневмонии или, что бывает нередко, при текущем отторжении в уже не функционирующей трансплантированной почке. Такое воспаление нередко ассоциируется с атеросклерозом или с сердечной недостаточностью. На сосуществование *malnutrition* (белково-энергетической недостаточности), воспаления и атеросклероза в настоящее время обращается специальное внимание, и оно обозначается термином «МВА-синдром» (*malnutrition*, воспаление, атеросклероз) [20]. Хотя тактика лечения анемии при таком синдроме остается неясной, тем не менее помнить о его существовании весьма полезно. К примеру, лечение внутривенным железом в таких случаях является ошибкой. В ряде таких случаев резистентность к Эпо может быть преодолена повышением его дозы. Это позволяет повысить гемоглобин у таких больных до приемлемого уровня.

Дозировка Эпо

Наиболее эффективное с финансовой точки зрения использование Эпо определяется небольшим количеством простых правил. В настоящее время общепризнано, что доза препарата может быть существенно снижена при его подкожном введении в сравнении с внутривенным [1, 10]. Подкожное введение может меньше нравиться гемодиализным пациентам, но новейшие препараты Эпо, содержащие бензил, алкоголь или фосфатный буфер, не вызывают такой боли и жжения, как оригинальные препараты.

Эпо остается дорогим препаратом, поэтому правильным является устранение уже на ранней стадии дефицита железа.

В настоящее время Эпо имеет две лекарственных формы – во флаконах и шприцах [10]. Независимо от лекарственной формы, его следует применять, начиная лучше всего с дозы 50–150 ед./кг/нед., округляя ее таким образом, чтобы использовались лекарственные формы по 1000 или 2000 ед. Если через один месяц лечения гемоглобин не возрастает более чем на 1 г/дл и есть уверенность, что дефицит железа отсутствует, доза должна быть повышена на 50% [9, 10]. Если же в течение первого месяца лечения гемоглобин повышается более чем на 2,5 г/дл, доза должна быть снижена на 25–50%. В случаях, когда после повышения дозы Эпо на 50% ответ на терапию отсутствует, следует обследовать пациента с целью выявления других причин анемии, в том числе воспаления, гиперпаратиреоза, сопутствующих гематологических заболеваний. В общем в настоящее время целевой гемоглобин 11 г/дл достигается дозами Эпо менее 12 000 ед./нед. и лишь у очень небольшого количества пациентов, если у них нет тяжелого дефицита железа, воспаления или других серьезных причин, требуются дозы более 18 000 ед./нед.

Заключение

С введением Эпо в клиническую практику стало понятным, что в механизме анемии при ХПН существенную роль играют дефицит железа и воспаление. Стало очевидным также, что анемия при ХПН оказывает отрицательное воздействие на сердца. Но пока еще неясно, до какой степени коррекция анемии при ХПН может снизить коморбидность (сопутствующую заболеваемость) и летальность, связанные с поражениями сердца. Тем не менее мы полагаем, что это возможно, по крайней мере, в некоторой степени. И в настоящее время появились данные, которые позволяют считать, что наибольший эффект в этом направлении может быть достигнут, если анемия корригируется до появления очевидных признаков кардиального поражения и его необратимости. Такой подход требует от нефрологов начинать соответствующую терапию анемии ХПН задолго до начала диализа.

Литература

1. MacDougall I.C. Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: (suppl 2) S23–S27.
2. Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1317–1323.
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28: 53–61.
4. Eschbach JW, Abdulbadi MH, Browne JK. et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase 111 multicenter clinical trial. *An Int Med* 1989; 111: 992–1000.
5. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1993; 573–578.
6. Bessarab A, Kline Bolton W, Browne JK. et al. The effects of normal as compared with normal hematocrit in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis Epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–590.
7. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J. et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325–1335.
8. Evin A, Thompson CR, Atbier J. et al. Left ventricular mass increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125–134.
9. NKF-DOQI Clinical practice: Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. New York, National Kidney Foundation, 1997.
10. Toffelmire EB, Barrett BJ, Fenton SS. et al. Clinical practice guidelines for the management of anemia co-existent with Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: (suppl 13) S292–S296.
11. European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: (suppl 15) 1–50.
12. Obrador GT, Rutbazer R, Arora P. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1793–1800.
13. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 319–333.
14. Perez R, Spanner E, Heidenheim AP, Blake P.G. Prevalence and predictors of iron deficiency in a population with advanced chronic renal failure. (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 2000; 1: A0402.
15. Nissenson AR, Lindsay RM, Swan S. et al. Sodium ferric gluconate complex in sucrose is safe and effective in hemodialysis patient: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 471–482.
16. Silverberg DS, Iaina A, Peer G. et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure in patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 234–238.
17. Vychytil A, Haag-Weber M. Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: (suppl 69) S71–S78.
18. Collins A, Ebben J, Ma J. Frequent IV iron dosing is associated with higher infectious death (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 190A.
19. Silverberg DS, Blum M, Agbraria Z. et al. Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int* 1999; 55: (suppl 69) S79–S85.
20. Stenweinkel P, Heimburger O, Lindholm B. et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 5: 953–960.
21. Perez R, Spanner E, Heidenheim AP, Blake P.G. C-Reactive protein (CRP) levels and their predictors in an advanced chronic renal failure (CRF) population. (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 2000; 1: A0403.