



Resorpcija i podnošljivost primene visokih doza fero-sulfata i fero-glukonata kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi

Resorption and tolerance of the high doses of ferrous sulfate and ferrous gluconate in the patients on peritoneal dialysis

Mirjana Laušević*, Nataša Jovanović*, Svetlana Ignjatović†, Gordana Grujić-Adanja‡, Biljana Stojimirović*

Klinički centar Srbije, *Institut za urologiju i nefrologiju, Nefrološka klinika,

†Institut za biohemiju, ‡Institut za gastroenterologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Nadoknada gvožđa je veoma važna prilikom lečenja anemije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi (PD). Peroralna nadoknada je pogodnija, ali njenu primenu ograničavaju poremećena resorpcija gvožđa i neželjeni efekti terapije. Cilj ove studije je da se kod bolesnika na PD upoređi resorpcija i neželjeni efekti primene visokih doza različitih preparata peroralnog gvožđa i utvrdi koji je od ovih preparata pogodniji za supstituciju terapiju. **Metode.** Ispitivano je 29 bolesnika na PD, kod kojih su uzorci krvi za određivanje feritina, feremije i procenta zasićenja transferina (TSAT) uzimani pre, a feremije i TSAT i dva, četiri i osam časova posle primene četiri tablete fero-sulfata (105 mg elementarnog gvožđa po tableti). Test je ponovljen sa osam ampula fero-glukonata (50 mg elementarnog gvožđa po ampuli). **Rezultati.** Maksimalni porast serumskog gvožđa tokom testa sa fero-sulfatom bio je $113,51 \pm 103,37\%$ u odnosu na početne vrednosti, a $183,87 \pm 37,38\%$ tokom testa sa fero-glukonatom. Maksimalni nivo gvožđa u serumu dostignut posle uzimanja fero-sulfata bio je $26,23 \pm 9,95 \mu\text{mol/l}$, a $30,97 \pm 8,65 \mu\text{mol/l}$ posle uzimanja fero-glukonata. Razlika maksimalnih koncentracija gvožđa u serumu tokom testa sa fero-sulfatom i fero-glukonatom je statistički značajna. Tokom testa sa fero-glukonatom kod šest bolesnika registrovan je porast serumskog gvožđa veći od 300% u odnosu na početne vrednosti, kod 15 od 100 do 300%, a samo kod osam manji od 100%. Neželjeni efekti češće su se javljali posle primene fero-sulfata. **Zaključak.** Visoke doze peroralnog gvožđa se kod bolesnika na PD dobro apsorbuju i zadovoljavajuće tolerišu. Preparat fero-glukonata unet *per os* se bolje resorbovao, a i podnošljivost je bila bolja u poređenju sa primenom fero-sulfata kod iste kategorije bolesnika.

Ključne reči:

anemija; dijaliza, peritoneumska; gvožđe.

Abstract

Background/Aim. Iron supplementation plays a crucial role in peritoneal dialysis (PD) patients. Oral iron substitution is more convenient than intravenous therapy in PD patients, but impaired absorption and adverse effects may be limiting factors for oral treatment. The aim of this study was to compare the absorption and side effects of high doses ferrous sulphate and ferrous gluconate in PD patients. **Methods.** Blood samples were taken from 29 PD patients at baseline, as well as 2, 4 and 8 hours after oral intake of 4 ferrous sulphate tablets (containing 105 mg elemental iron per tablet). The test was repeated using 8 ferrous gluconate drinkable ampoules (containing 50 mg elemental iron per ampoule). **Results.** The maximal increase in serum iron level during the test with iron sulphate was $113.51 \pm 103.37\%$ versus the initial values of $183.87 \pm 37.38\%$ during the ferrous gluconate test. The maximal values of serum iron after the intake of ferrous sulphate were $26.23 \pm 9.95 \mu\text{mol/l}$ versus $30.97 \pm 8.65 \mu\text{mol/l}$ after the intake of ferrous gluconate. There was a statistically significant difference between these two groups. Six patients showed an increase in serum iron of more than 300% after a high ferrous gluconate dose, while in 15 of the patients serum iron increased between 100% and 300%, and in 8 of the patients serum iron levels increased by less than 100%. Side effects occurred more frequently after the intake of ferrous sulphate than ferrous gluconate. **Conclusion.** High doses of oral iron were well absorbed and tolerated in PD patients. Ferrous gluconate was better absorbed and tolerated than ferrous sulphate, thus we recommend it for oral iron supplementation in PD patients.

Key words:

anemia; peritoneal dialysis; iron.

Uvod

Uzroci anemije kod bubrežnih bolesnika su brojni: skraćen životni vek eritrocita, neadekvatna eritropoeza i hronični gubitak krvi. Životni vek eritrocita je skraćen zbog njihove povećane osetljivosti na osmotski, oksidativni i mehanički

stres i prisustva hemolitičkih faktora u krvi bolesnika uremijom. Neadekvatna eritropoeza je posledica nedostatka nutritivnih supstancija, sekundarnog hiperparatiroidizma, inflamacije i nedovoljne sinteze eritropoetina. Gubitak krvi izazivaju krvarenja iz gastrointestinalnog trakta zbog veće učestalosti peptičkog ulkusa, gastroezofagitisa i angiodispla-

zija i sklonost krvarenju zbog poremećene funkcije trombocita u uremiji.

Na peritoneumskoj dijalizi (PD) duži je životni vek eritrocita, efikasnija eritropoeza i manji gubitak krvi, pa zato PD bolje koriguje anemiju nego hemodijaliza¹. Oporavku anemije na PD doprinosi bolji klirens srednjih molekula koji smanjuju eritropoezu, bolje očuvana rezidualna funkcija bubrega, regulacija acidobaznog statusa i sinteza eritropoetina u makrofagima peritoneuma koje stimuliše influks dijalizata.

Sklonost krvarenju, neadekvatna ishrana i poremećena resorpcija gvožđa u crevima izazivaju nedostatak gvožđa kod bolesnika na PD. Resorpciju gvožđa smanjuje edem crevnog zida zbog hipervolemije, poremećaji motiliteta creva kod obolelih od dijabetesa i primena lekova kao što su sredstva koja vezuju fosfate i H₂ blokatori. Deficit gvožđa izaziva i gubitak zbog uzimanja krvi za laboratorijske analize, koji je prosečno 30–60 ml krvi godišnje ili 900 mg elementarnog gvožđa. Po započinjanju PD oporavlja se eritropoeza, povećava se iskorišćavanje gvožđa i nestaje njegov apsolutni ili relativni nedostatak².

Kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega i kod onih na dijalizi apsolutni deficit gvožđa postoji kad su vrednosti serumskog feritina < 100 µg/l, procenat zasićenja (saturacije) transferina (TSAT) < 20% i procenat hipohromnih crvenih krvnih zrnaca (RDC) > 20%. Relativni deficit gvožđa postoji ako su vrednosti feritina u serumu > 100 µg/l, a TSAT < 20%. Feritin raste u hroničnoj inflamaciji infektivne i neinfektivne prirode i zbog toga ne odlikava realne rezerve gvožđa kod bolesnika na PD.

Nadoknada gvožđa je važna za lečenje anemije kod bolesnika na PD i preporučuje se onima sa nedostatkom gvožđa i svim bolesnicima koji primaju eritropoetin, osim kada su vrednosti serumskog feritina > 800 µg/l i TSAT > 50%.

Nadoknada gvožđa *per os* je nedovoljna kod bolesnika na hemodijalizi (HD), ali zadovoljava potrebe većine bolesnika na PD³⁻⁵. Uobičajene doze su 100–200 mg elementarnog gvožđa dnevno podeljeno u dve do tri doze. Nadoknada *per os* se posebno preporučuje bolesnicima na PD koji ne primaju eritropoetin, a neki autori ga savetuju i tokom terapije eritropoetinom⁶⁻⁹.

Pored *per os* primene, gvožđe se kod bolesnika na PD može primeniti intramuskularno i intravenski. Intravensko davanje gvožđa nosi veći rizik od toksičnih i alergijskih efekata, nastanka infekcije i nakupljanja gvožđa u tkivima¹⁰⁻¹⁴. Za parenteralnu nadoknadu gvožđa koriste se preparati sulfata i glukonata, kao i oni sa dekstrozom i sukrozom.

Kada se gvožđe peroralno primenjuje, čak 30% bolesnika se ne pridržava preporučenog načina doziranja, uglavnom zbog neželjenih gastrointestinalnih efekata¹⁵. To je važan problem, koji je posebno izražen kod bolesnika kojima je propisano da terapiju uzimaju u dve do tri dnevne doze u odnosu na jednokratnu primenu. Za peroralnu nadoknadu gvožđa najčešće se koriste preparati fero-sulfata, fero-glukonata i fero-fumarata.

Cilj rada je upoređivanje resorpcije i neželjenih efekata *per os* uzetih visokih doza elementarnog gvožđa u obliku sulfata i glukonata, da bi se utvrdilo koji je od preparata pogodniji za supstitucionu terapiju kod bolesnika na PD.

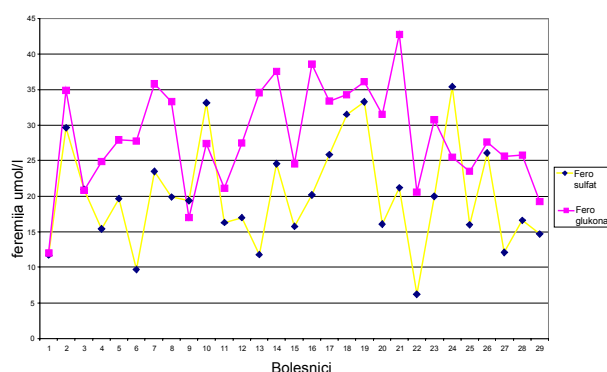
Metode

U studiju su uključeni bolesnici koji nisu primali transfuzije krvi tokom mesec dana, kao ni parenteralne (intramuskulne ili intravenske) preparate gvožđa tokom dve nedelje pre testa.

Svi bolesnici su peroralno dobijali fero-sulfat, ali je nadoknada obustavljena sedam dana pre testa. Dan pre testa bolesnici nisu koristili meso u ishrani, a prekinuli su i uzimanje H₂ blokatora i sredstava koja vezuju fosfate. Test je sproveden u dve faze: prva, sa četiri tablete od 105 mg elementarnog gvožđa u obliku sulfata i druga, sedam dana kasnije, sa osam ampula po 50 mg elementarnog gvožđa u formi glukonata, takođe primenjen *per os*.

U studiju je uključeno 29 bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritoneumskoj dijalizi (KAPD). Svi bolesnici su dali pristanak za uključivanje u studiju, a ispitivanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Osnovna bolest koja je izazvala terminalnu slabost bubrega bila je: insulin nezavisni *diabetes mellitus* kod osam (27,58%) bolesnika, insulin zavisni *diabetes mellitus* kod tri (10,34%) bolesnika, hipertenzivna glomeruloskleroza kod 10 (34,48%), autozomno dominantna policistična bolest bubrega kod dva (6,89%), vaskulitis kod jednog (3,44%), hronični glomerulonefritis kod dva (6,89%) i hronični pijelonefritis kod tri (10,34%) bolesnika. Šest bolesnika primalo je eritropoetin. Uzorci krvi za određivanje serumskog feritina uzimani su pre testa, a uzorci za određivanje gvožđa i ukupnog kapaciteta transferina za vezivanje gvožđa (TIBC) uzimani su pre testa, i dva, četiri i osam sati kasnije. Vrednosti feritina u serumu određivane su metodom enzim imunoesej (EIA), a normalne vrednosti su 15–300 µg/l kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici čiji je feritin bio < 100 i/ili TSAT < 20% činili su grupu sa deficitom gvožđa. U toj grupi bilo je pet (17,23%) bolesnika, od kojih je tri (10,34%) imalo apsolutni, a dva (6,89%) relativni nedostatak gvožđa (bolesnici 9 i 10) (slika 1).



Sl. 1 – Vrednosti feremije (µmol/l) dva časa posle oralnog unosa fero-sulfata i fero-glukonata

U tekstu i tabelama svi rezultati su predstavljeni kao srednje vrednosti ± standardna devijacija (SD). Za poređenje vrednosti serumskog gvožđa dva, četiri i osam časova posle oralnog unošenja fero-sulfata i fero-glukonata korišćen je dvosmerni *t*-test. Za poređenje učestalosti dostizanja maksi-

malne vrednosti serumskog gvožđa dva, četiri i osam časova tokom testa, kao i učestalosti pojave neželjenih efekata, korišćen je χ^2 test. Povezanost resorpcije gvožđa i vrednosti serumskog gvožđa, serumskog feritina i TIBC ispitivana je izračunavanjem Pearsonovog koeficijenta korelacije. Vrednost verovatnoće $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

Početne vrednosti serumskog gvožđa nisu se statistički značajno razlikovale pre prve i druge faze testa (tabela 1). Vrednosti serumskog gvožđa porasle su posle primene oba preparata, ali su uočene važne razlike u stepenu porasta, brzini apsorpcije, učestalosti i težini neželjenih efekata.

Tabela 1
Srednje vrednosti feremije ($\mu\text{mol/l}$) pre (0), dva (2), četiri (4) i osam (8) sati posle primene fero-sulfata (FeS) i fero-glukonata (FeG) *per os*

| | FeS | FeG | <i>p</i> S/G |
|------|-------------|-------------|--------------|
| 0 | 13,64± 6,33 | 13,10± 6,56 | > 0,05 |
| 2 | 20,13± 7,42 | 28,36± 7,12 | < 0,01 |
| 4 | 24,47± 9,57 | 29,20± 9,62 | < 0,05 |
| 8 | 22,01±10,70 | 22,98± 8,90 | > 0,05 |
| p2/0 | < 0,05 | < 0,01 | |
| p4/0 | < 0,01 | < 0,01 | |
| p8/0 | < 0,05 | < 0,05 | |

Dva sata posle uzimanja preparata fero-glukonata vrednosti serumskog gvožđa bile su statistički visoko značajno više nego dva sata posle primene fero-sulfat (tabela 1). I četiri časa posle uzimanja preparata feremija je bila viša nakon primene fero-glukonata, a ova razlika je bila statistički značajna. Osam časova posle uzimanja preparata razlika nije bila statistički značajna.

Maksimalna vrednost feremije određena je kao najviša vrednost od četiri vrednosti feremije (pre primene preparata gvožđa i dva, četiri i osam časova posle) za svakog bolesnika

posle četiri i 11 (37,935%) osam časova posle davanja fero-sulfata. Kada je primenjen fero-glukonat najviše vrednosti feremije tokom testa, čak 15 (51,72%) bolesnika dostiglo je posle dva časa, 13 bolesnika ih je dostiglo posle četiri, a samo jedan (3,44%) posle osam časova. Razlika u učestalosti i brzini dostizanja maksimalnih vrednosti serumskog gvožđa nakon primene fero-sulfata i fero-glukonata bila je statistički visoko značajna (tabela 2).

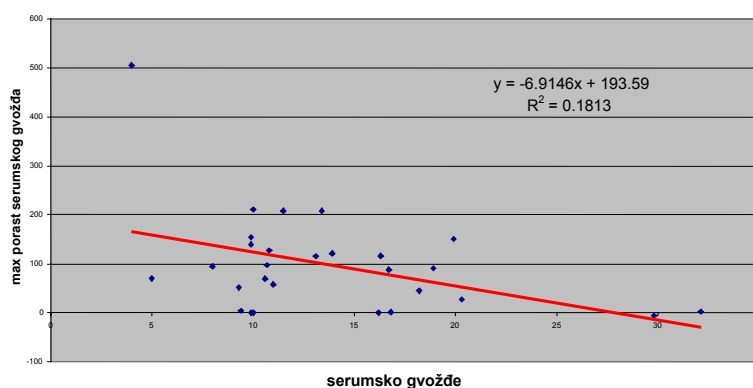
Maksimalne vrednosti feremije bile su $113,51 \pm 103,37\%$ veće od početnih kada je primenjen fero-sulfat, a $183,87 \pm 137,38\%$ kada je primenjen fero-glukonat. Prosečne maksimalne vrednosti feremije postignute posle primene fero-glukonata su statistički značajno više od prosečnih maksimalnih vrednosti feremije postignutih posle primene fero-sulfata. Nije bilo statistički značajne razlike između početnih vrednosti feremije pre prve i druge faze testa ($13,64 \pm 6,33 \mu\text{mol/l}$ i $13,10 \pm 6,56 \mu\text{mol/l}$) (tabela 1), ali prosečne maksimalne vrednosti feremije su se statistički značajno razlikovale posle primene sulfata ($26,23 \pm 9,95 \mu\text{mol/l}$) i glukonata ($30,97 \pm 8,65 \mu\text{mol/l}$).

Tabela 2
Broj bolesnika sa dostignutim maksimalnim vrednostima feremije ($\mu\text{mol/l}$) u dva četiri i osam sati posle primene fero-sulfata i fero-glukonata

| Vreme od uzimanja | Fe sulfat | Fe glukonat | <i>p</i> Fe sulfat-Fe glukonat |
|-------------------|-----------|-------------|--------------------------------|
| 2 h | 1 | 15 | $p < 0,01$ |
| 4 h | 17 | 13 | $p < 0,05$ |
| 8 h | 11 | 1 | $p < 0,01$ |

$$\chi^2 = 24,5 \quad p < 0,01$$

Maksimalni procenat resorpcije gvožđa (razlika maksimalnih vrednosti gvožđa dostignutih tokom testa i početnih vrednosti podeljena početnim vrednostima) posle primene fero-sulfata bio je u negativnoj korelaciji sa početnim vrednostima feremije, TSAT i serumskim feritinom bez statističke značajnosti (slika 2).



Sl. 2 – Korelacija između vrednosti serumskog gvožđa ($\mu\text{mol/l}$) i maksimalnog procenta resorpcije gvožđa posle primene fero-sulfata

ponaosa posle primene fero-sulfata, a na isti način određene su i maksimalne vrednosti feremije posle primene fero-glukonata. Tokom testa samo jedan bolesnik je dostigao najviše vrednosti feremije posle dva časa (3,44%), 17 (58,62%)

Neželjeni efekti javili su se kod 11 (37,93%) bolesnika posle primene sulfata i to mučnina kod sedam (24,13%) i povraćanje kod četiri (13,79%). Posle primene glukonata kod samo četiri (13,795) bolesnika registrovana je mučnina, a

povraćanja nije bilo. Razlika u učestalosti neželjenih efekata posle primene različitih preparata bila je visoko statistički značajna ($\chi^2 = 4,41$, $p < 0,01$).

Kada je primenjen fero-sulfat maksimalne vrednosti serumskog gvožđa bile su $255,33 \pm 223,68\%$ veće od početnih u grupi bolesnika sa deficitom, a $94,75 \pm 66,37\%$ kod 24 bolesnika bez deficita gvožđa. Posle primene glukonata maksimalne vrednosti feremije bile su $317,10 \pm 250,55\%$ veće od početnih u grupi sa deficitom, a $156,04 \pm 86,44\%$ kod ostalih bolesnika. Maksimalna vrednost feremije u grupi bez deficita gvožđa bila je $26,21 \pm 9,54 \mu\text{mol/l}$ posle primene sulfata, a $31,92 \pm 8,34 \mu\text{mol/l}$ posle primene glukonata, što je statistički značajna razlika. U grupi bolesnika sa deficitom gvožđa maksimalna vrednost feremije posle primene sulfata bila je $26,32 \pm 13,04 \mu\text{mol/l}$, a $26,38 \pm 9,58 \mu\text{mol/l}$ posle primene glukonata, pa razlika nije statistički značajna.

Diskusija

Primena PD ima povoljan uticaj na krvnu sliku bolesnika¹⁶. Bolesnici na PD imaju veće vrednosti hemoglobina, a primaju manji broj transfuzija i manje doze eritropoetina u odnosu na bolesnike na hemodijalizi¹⁷. Razlozi su manji gubici krvi i veći unos gvožđa hranom.

Vrednosti feritina u serumu bolesnika na PD su više nego u periodu pre dijalize zbog inflamacija i infekcije koje su često prisutne tokom PD.

Po započinjanju PD deficit gvožđa nastaje zbog smanjene resorpcije i većih potreba za oporavljenu eritropoezu. U ispitivanoj grupi apsolutni deficit bio je prisutan kod tri (10,34%), a funkcionalni kod dva (6,89%) bolesnika. Terapija eritropoetinom dodatno povećava potrebe za gvožđem koje je raspoloživo za eritropoezu¹⁸⁻²⁰. Resorpcija gvožđa regulisana je mehanizmom povratne sprege. Kada poraste nivo gvožđa u serumu povećava se stepen zasićenja transferina i onemogućava se dalje vezivanje gvožđa u epitelnim ćelijama crevne sluzokože i prenošenje u plazmu, pa se umanjuje aktivna resorpcija gvožđa iz lumena creva. Istovremeno se u jetri smanjuje stvaranje apotransferina i količina gvožđa koja se može preuzeti iz creva. Studije, koje su pratile bolesnike na PD, ukazuju da se resorpcija gvožđa kod bolesnika sa deficitom može uporediti sa resorpcijom kod zdravih ispitanika, a da je smanjena kod bolesnika na PD sa očuvanim rezervama gvožđa²¹. Primena malih doza fero-sulfata i fero-fumarata, izaziva značajan porast feremije posle dva časa samo kod zdravih ispitanika, a ne i kod bolesnika na PD²². Kod bolesnika na PD ispitivana je i resorpcija visokih i niskih doza fero-sulfata. Resorpcija gvožđa bila je značajno veća kod bolesnika sa apsolutnim deficitom gvožđa u poređenju sa grupom sa

funkcionalnim deficitom i grupom bez deficita, kako kod bolesnika na PD tako i u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika. Ispitanici bez deficita manje apsorbuju i visoke i niske doze gvožđa, te pri primeni visokih doza ne dolazi do prevazilaženja crevnog praga za resorpciju. Povećanje doze sa 100 na 400 mg prati bolji terapijski odgovor u grupi bolesnika na PD u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika²². Rezultati brojnih studija koje su pratile nivo hemoglobina, dozu eritropoetina i rezerve gvožđa tokom peroralne primene gvožđa, ukazuju da je ovaj oblik nadoknade adekvatan i kod bolesnika koji ne primaju i kod onih koji primaju eritropoetin²³⁻²⁵. Rezultati naše studije pokazali su značajan porast feremije posle primene 400 mg fero-sulfata i fero-glukonata. Međutim, resorpcija fero-glukonata je značajno veća posle dva i četiri časa nego resorpcija fero-sulfata. Kod bolesnika kod kojih su početne vrednosti feritina u serumu manje od $100 \mu\text{g/ml}$ i/ili TSAT manje od 20% feremija je porasla u odnosu na početne vrednosti $257,33 \pm 223,68\%$ posle primene fero-sulfata, a $364,10 \pm 250,55\%$ posle primene fero-glukonata. Ovi naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih studija²⁶. Kod bolesnika sa vrednostima feritina u serumu većim od $100 \mu\text{g/ml}$ i TSAT većom od 20% maksimalni porast feremije veći od 100% (uobičajen kod zdravih ispitanika) registrovan je samo posle uzimanja glukonata ($156,04 \pm 86,44\%$). Posle primene glukonata gvožđe u serumu je poraslo kod šest (20,68%) bolesnika više od 300%, kod 15 (51,72%) između 100 i 300% i kod osam (27,58%) bolesnika manje od 100%. Posle primene sulfata porast feremije je samo kod dva (6,89%) bolesnika bio veći od 300%, kod 14 (48,27%) bolesnika između 100 i 300% i kod 13 (44,82%) bolesnika manji od 100%. Uočena je negativna korelacija resorpcije gvožđa i vrednosti feremije pre testa, TSAT i serumskog feritina. Ovaj rezultat je u skladu sa nalazima drugih studija. Korelacija resorpcije gvožđa, feritina i TSAT nije statistički značajna i može biti posledica uticaja drugih faktora na vrednosti serumskog feritina i TSAT (24). Feritin je reaktant akutne faze i povećava se tokom infekcija kojima su bolesnici na PD skloni, a TSAT se menja u zavisnosti od nutritivnog statusa i vrednosti serumskih albumina, ali ove faktore nismo mogli da uzimamo u obzir u našoj studiji.

Zaključak

Visoke doze *per os* unetih preparata gvožđa dobro se resorbuju i tolerišu. Pošto je resorpcija fero-glukonata bolja on je pogodniji za primenu kod bolesnika koji u hroničnoj terapiji uzimaju veći broj lekova, naročito ako se primenjuju i oni lekovi koji značajno utiču na resorpciju gvožđa. Fero-glukonat je pogodan za peroralnu nadoknadu kod bolesnika na PD uz značajno manju učestalost neželjenih efekata.

L I T E R A T U R A

1. *Stojimirović B, Biljanović-Paunović L, Grujučić-Adanja G, Pavlović-Kentera V.* The impact of continuous ambulatory peritoneal dialysis on renal anemia. Bilten Hemat 2000; 28(2-3): 20-4. (Serbian)
2. *Stojimirović B, Pavlović-Kentera V.* Optimizing the erythropoietin use in chronic renal failure patients. Facta Universitatis 2000; 7(1): 1-6. (Serbian)
3. *Ahsan N.* Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study. J Am Soc Nephrol 1998; 9(4): 664-8.
4. *Prakash S, Walele A, Dimković N, Bargman J, Vas S, Oreopoulos D.* Experience with a large dose (500 mg) of intravenous iron dextran and iron saccharate in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2001; 21(3): 290-5.

5. *Fishbane S, Maesaka JK.* Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(3): 319–33.
6. *Vychytil A, Haag-Weber M.* Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1999; 69:S71–8.
7. *Kooistra MP, Marx JJ.* The absorption of iron is disturbed in recombinant human erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(10): 2578–82.
8. *Sub H, Wadhwa NK.* Iron dextran treatment in peritoneal dialysis patients on erythropoietin. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 464–6.
9. *Wingard RL, Parke RA, Ismail N, Hakim RM.* Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3): 433–9.
10. *Fishbane S.* Iron treatment: impact of safety issues. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(6 Suppl 4): S152–6.
11. *Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H.* Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(1): 90–103.
12. *Afzali B, Goldsmith DJ.* Intravenous iron therapy in renal failure: friend and foe? *J Nephrol* 2004; 17(4): 487–95.
13. *Jain AK, Bastani B.* Safety profile of a high dose ferric gluconate in patients with severe chronic renal insufficiency. *J Nephrol* 2002; 15(6): 681–3.
14. *Jovanović N, Laušević M, Nešić V, Grujić-Adanja G, Stojimirović B.* Efficacy of bolus intravenous iron treatment in peritoneal dialysis patients. *Med Pregl* 2005; 58(1–2): 63–7. (Serbian)
15. *Akcicek F, Ozkahya M, Cirit M, Ok E, Unsal A, Toz H, et al.* The efficiency of fractionated parenteral iron treatment in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 109–12.
16. *Stojimirović B, Grujić-Adanja G.* The effect of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on renal anemia. *Srp Arh Celok Lek* 1997; 125(5–6): 163–7. (Serbian)
17. *Laušević M, Nešić V, Jovanović N, Stojimirović B.* Anemia in the patients on peritoneal dialysis. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134: *In press.* (Serbian)
18. *Absan N, Groff JA, Waybill MA.* Efficacy of bolus intravenous iron dextran treatment in peritoneal dialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Adv Perit Dial* 1996; 12: 161–6.
19. *Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE.* A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50(5): 1694–9.
20. *Sunder-Plassmann G, Horl WH.* Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(11): 2070–6.
21. *Milman N.* Iron absorption measured by whole body counting and the relation to marrow iron stores in chronic uremia. *Clin Nephrol* 1982; 17(2): 77–81.
22. *Domoto DT, Martin KJ.* Failure of CAPD patients to respond to an oral iron absorption test. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 102–4.
23. *Johnson DW, Herzog KA, Gissane R, Campbell SB, Hawley CM, Isbel NM.* Oral versus intravenous iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21 Suppl 3: S231–5.
24. *Richardson D, Bartlett C, Jolly H, Will EJ.* Intravenous iron for CAPD populations: proactive or reactive strategies? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(1): 115–9.
25. *Tinawi M, Martin KJ, Bastani B.* Oral iron absorption test in patients on CAPD: comparison of ferrous sulfate and a polysaccharide ferric complex. *Nephron* 1996; 74(2): 291–4.
26. *Dittrich E, Schillinger M, Sunder-Plassmann G, Horl WH, Vychytil A.* Efficacy of a low-dose intravenous iron sucrose regimen in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; 22(1): 60–6.

Rad je primljen 21. II 2005.