

# КАЛЬЦИТРИОЛ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

В.Ю. Шило,  
А.Ю. Денисов,  
И.М. Таубинский

Центр диализа  
при ГКБ №20, Москва

Контакты: Шило Валерий Юрьевич [nephrolog@mail.ru](mailto:nephrolog@mail.ru)

Дефицит кальцитриола (активного метаболита  $D_3$ ) является одной из важнейших причин возникновения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у больных на программном гемодиализе. Помимо классической роли в регуляции фосфорно-кальциевого обмена кальцитриол обладает и плейотропными эффектами, реализуемыми через влияние на клеточную дифференцировку и экспрессию генов. Коррекция дефицита кальцитриола препаратами D-гормона снижает избыточную продукцию паратгормона (ПТГ) и благоприятно влияет на выживаемость больных. Лимитирующими факторами при терапии кальцитриолом являются гиперкальциемия, гиперфосфатемия, повышение  $(Ca \times PO_4) > 4,4$ . Для оценки эффективности и безопасности кальцитриола (рокальтрол; «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) в коррекции ВГПТ у больных на программном диализе проведено исследование, в котором на протяжении 6 мес сравнивали ежедневный прием препарата (1-я группа,  $n=30$ ) и эквивалентных доз в виде пульс-терапии (2-я группа,  $n=31$ ). У больных обеих групп отмечено достоверное снижение уровня ПТГ (1-я группа — с  $44,4 \pm 21,6$  до  $37,6 \pm 18,1$  пг/мл, 2-я группа — с  $43,7 \pm 21,4$  до  $35,8 \pm 17,2$  пг/мл). У больных 1-й группы к концу исследования отмечено достоверное повышение уровня Ca и  $Ca \times PO_4$ , в то время как во 2-й группе Ca и  $Ca \times PO_4$  достоверно не изменялись. Нами также изучены распространенность и клиническая значимость ВГПТ у больных амбулаторного диализного центра. ВГПТ выявлен примерно у 45% больных, в то время как адинамическая болезнь кости — у 34%, а целевые значения ПТГ имеют только 21% больных. Примерно у половины больных, которым показано лечение кальцитриолом, повышен  $Ca \times PO_4$ , главным образом за счет гиперфосфатемии, что является важнейшим лимитирующим фактором терапии препаратами активного метаболита витамина  $D_3$ . Можно заключить, что рокальтрол является эффективным и безопасным препаратом в лечении начального и умеренно выраженного ВГПТ у больных на программном диализе при условии обязательного соблюдения рекомендаций по частоте определения и безопасному уровню кальция, фосфора,  $Ca \times PO_4$  и ПТГ в сыворотке. При равной эффективности пульс-терапия рокальтролом более безопасна в плане гиперкальциемии, чем его ежедневный прием.

**Ключевые слова:** *высокий оборот кости, ренальная остеодистрофия, минеральная плотность кости, хроническая почечная недостаточность, фосфорно-кальциевый обмен, заместительная почечная терапия*

## CALCITRIOL IN PATHOGENETIC THERAPY OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

V. Yu. Shilo, A.Yu. Denisov, I.M. Taubinskiy  
Dialysis Center, City Clinical Hospital No. 20

Calcitriol deficiency is one of the main causes of secondary hyperparathyroidism (2HPT) in patients on maintenance hemodialysis. Apart from classic role in calcium-phosphorus homeostasis, calcitriol demonstrates pleiotropic effects that are realized via cell differentiation and gene expression. Correction of calcitriol deficiency results in decrease overproduction of parathyroid hormone (PTH) and has beneficial influence on patients' survival. Limiting factors of calcitriol administration are hypercalcaemia, hyperphosphatemia,  $(Ca \times PO_4) > 4,4$ . We investigate efficacy and safety of calcitriol (Rocaltrol, Hoffmann La Roche, Switzerland) in 6 month comparative study in 2 groups of patients: 1 group ( $n=30$ ) received Rocaltrol every day in prescribe dose, 2 group ( $n=31$ ) intake same dose of Rocaltrol 3 times per week (oral pulse therapy). In both groups were seen statistically significant decrease of PTH level (1group — from  $44,4 \pm 21,6$  to  $37,6 \pm 18,1$ , and 2 group — from  $43,7 \pm 21,4$  to  $35,8 \pm 17,2$ ). Patients from 1 group demonstrate statistically significant increase in serum levels of Ca and  $Ca \times PO_4$ , while in 2 group these changes were not significant. We also investigated the prevalence and clinical significance of 2HPT in population of big ambulatory dialysis unit (360 pts, from 2005 to 2006). The prevalence of 2HPT was 45%, while low-turnover adinamic bone disease in 34%, and target PTH levels have only 21%. Approximately half of the patients with HPT has elevated  $Ca \times PO_4$ , mainly due to high phosphorus level, that is the main limiting factor in administration of D-hormone preparation. In conclusion, Rocaltrol is effective and safe formulation in management of initial and moderate 2HPT in condition of obligatory strict control of phosphorus, Ca and  $Ca \times PO_4$ . The oral pulse therapy is likely to be superior in comparison with every day administration, demonstrating same efficacy but less prone to hypercalcaemia.

**Key words:** *high bone turnover, renal osteodystrophy, mineral bone density, chronic renal failure, calcium-phosphorus metabolism, renal replacement therapy*

**Введение**

Для больных на диализе характерны разнонаправленные нарушения фосфорно-кальциевого обмена и связанные с ними патологические изменения скелета. Эти изменения возникают задолго до начала заместительной почечной терапии и взаимосвязаны со снижением скорости клубочковой фильтрации (обычно менее 60 мл/мин) по мере прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). Однако наиболее яркие клинические проявления остеодистрофии чаще всего отмечаются уже после начала диализа. Долгое время наиболее частой формой ренальной остеодистрофии признавали вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). Лишь в последние годы в связи с расширением показаний к диализу и увеличением доли лиц пожилого возраста и больных сахарным диабетом в спектре ренальной остеодистрофии на диализе стала преобладать адинамическая болезнь кости (АБК). Не в последнюю очередь этот сдвиг произошел и под влиянием существовавшей практики лечения, заключавшейся в бесконтрольном применении солей кальция и активных метаболитов витамина D<sub>3</sub>. В России и сегодня ВГПТ является наиболее частой формой ренальной остеодистрофии, характеризующейся усиленным метаболизмом костной ткани (высоким оборотом кости) и приводящей к развитию так называемого фиброзного остейта (*osteitis fibrosa cystica*). Центральную роль в патогенезе ВГПТ отводят снижению уровня циркулирующего кальцитриола, активной формы витамина D<sub>3</sub>, приобретающего в организме свойства гормона. К другим важнейшим причинам ВГПТ относятся гипокальциемия и ретенция фосфатов [1].

**Причины нарушений фосфорно-кальциевого обмена и повышения уровня ПТГ у больных ХПН**

Напомним, что стабильный уровень кальция в крови поддерживается высвобождением ПТГ из паращитовидных желез (ПЩЖ) в ответ на изменения концентрации ионизированного кальция (Ca<sup>2+</sup>) в сыворотке. Транзиторная гипокальциемия, продолжающаяся всего несколько минут, стимулирует повышение секреции ПТГ за счет активации Ca-рецепторов (CaR), расположенных на ПЩЖ. При гипокальциемии, сохраняющейся в течение нескольких часов, дополнительно увеличивается транскрипция гена пре-про-ПТГ, сопровождающаяся увеличением продукции ПТГ. При гипокальциемии, персистирующей в течение месяцев и лет, развивается гиперплазия ПЩЖ, обеспечивающая усиленную продукцию и секрецию ПТГ [2]. Высвобождающийся в результате остеокластической резорбции кальций, поступающий первоначально в интерстициальную жидкость и в последующем в кровь, призван корректировать гипокальциемию. Таким образом, вначале повышенная концентрация ПТГ при ХПН носит адаптационный характер и направлена на

нормализацию уровня кальция в крови. Развитие гипокальциемии у больных с ХПН обусловлено главным образом снижением абсорбции Ca<sup>2+</sup> в тонкой кишке в результате дефицита почечного активного метаболита витамина D<sub>3</sub> (кальцитриола) и уменьшением поступления кальция с пищей за счет ограничения потребления белка. Уменьшение абсорбции кальция в ЖКТ в условиях дефицита кальцитриола реализуется за счет уменьшения содержания Ca-связывающего белка, экспрессированного на кишечных ворсинках. Одновременно он связывается со специфическими рецепторами витамина D<sub>3</sub> (VDR) на клетках органов-мишеней, включая ПЩЖ. После связывания с лигандом VDR взаимодействует с элементом, ответственным за транскрипцию пре-про-ПТГ (VDRE), и ингибирует синтез гормона. Поступающие в кровяной ток ионы кальция реагируют с воспринимающим Ca-элементом рецептора (CaRE), вовлеченным в транскрипцию пре-про-ПТГ в ПЩЖ, что угнетает синтез ПТГ. Таким образом, активные метаболиты витамина D подавляют синтез и секрецию ПТГ посредством двух основных механизмов: через взаимодействие с VDR на клетках ПЩЖ и через увеличение всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте. Повышение уровня кальция в крови подавляет активность CaR, снижая высвобождение ПТГ.

Низкий уровень кальцитриола при ХПН обусловлен снижением гидроксилирования в 1-й позиции 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в почках. Как уже отмечено, кальцитриол ингибирует синтез ПТГ на уровне пре-про-ПТГ мРНК посредством связывания с VDR паращитовидной ткани. При уремии плотность рецепторов к кальцитриолу в клетках ПЩЖ снижена, что делает клетки менее чувствительными к их ингибированию, кроме того, в условиях дефицита кальцитриола нарушается апоптоз паратиреоцитов. Наряду с этим снижена и чувствительность желез к кальцию, возможно, вследствие снижения числа CaR. Секрецию ПТГ стимулируют также фосфаты за счет прямого воздействия на паратиреоидную ткань. Определенная роль отводится полиморфизму VDR: так, отдельные генотипы, кодирующие структуру VDR, ассоциируются с более частым развитием ВГПТ. Нарушение баланса ростовых факторов и ингибиторов клеточного цикла (таких как aFGF, PTNgr, TGF и некоторых других) вкупе с мутациями генов и связанным с ними моно- и поликлональным ростом также рассматриваются как возможные причины возникновения ВГПТ. В итоге постоянное повышение ПТГ приобретает черты маладаптации и приводит к болезни.

Иногда хроническое воздействие низкого уровня кальция, недостаток кальцитриола и гиперфосфатемия приводят к многократному увеличению ПЩЖ в размерах за счет гиперплазии и гипертрофии. В та-

ких случаях ПЩЖ могут быть даже доступны пальпации при проведении физикального обследования.

#### **Клиническая картина ВГПТ у больных ХПН**

Клинически ВГПТ характеризуется болями в костях, проксимальной миопатией, патологическими переломами и метастатической кальцификацией с отложением солей кальция в мягких тканях, стенках сосудов, мышцах, сердце и других органах. При умеренном течении ВГПТ, как правило, клинические проявления отсутствуют; яркие клинические симптомы говорят о далеко зашедшем поражении скелета. На коже возникают расчесы в результате кожного зуда, связанного с метастатической кальцификацией. В тяжелых случаях пальпируются отложения кальция под кожей и определяется воспаление конъюнктивы (симптом «красных глаз»). При тяжелых формах ВГПТ может наблюдаться уменьшение роста, иногда значительное. ПТГ, являясь мощным уремическим токсином средней молекулярной массы, оказывает отрицательное воздействие на многие органы и системы, вызывая нарушение нервно-мышечной передачи, дисфункцию эндотелия и клеток костного мозга.

#### **Морфологические изменения костной ткани при ВГПТ**

Морфологически в костной ткани под влиянием секретируемого в избытке ПТГ образуются полости резорбции, выполняемые неорганизованным остеонидом, в которых коллаген не располагается параллельно поверхности трабекул, а повторяет очертания полости. Одновременно наблюдается увеличение количества и размеров остеокластов, площади трабекул, покрытых остеокластами, резорбтивных лакун. Отмечаются инфильтрация костного мозга фиброзной тканью и ее аккумуляция в резорбтивных лакунах в пределах трабекул губчатой кости. В результате нарушается ламинарная структура матрикса кости, что приводит к образованию неупорядоченной кости и неупорядоченного остеоида, сохраняющего в то же время способность к нормальной и даже избыточной кальцификации в условиях дефицита метаболитов витамина D.

#### **Диагностика ВГПТ**

Хотя «золотым стандартом» в диагностике ВГПТ была и остается биопсия кости, в клинической практике этот метод не нашел широкого применения и рекомендован главным образом для научных исследований. Для диагностики ВГПТ обычно используются лабораторные тесты, в первую очередь измерение уровня интактного ПТГ в сыворотке наряду с другими маркерами образования/резорбции кости — кальцием, фосфором, щелочной фосфатазой (ЩФ), остеокальцином и др. Лабораторные показатели при ВГПТ могут быть очень разнообразными. Уровень кальция в крови обычно слегка снижен или даже нормален. Однако при выраженном гиперпаратиреозе с большой массой па-

раштитовидной ткани может наблюдаться повышение содержания кальция в крови (гиперкальциемия). Гиперкальциемия также встречается на фоне ВГПТ при лечении препаратами кальция и/или витамина D. Содержание фосфора обычно повышено. Наиболее важным показателем является уровень ПТГ. Сывороточный уровень ПТГ при ВГПТ повышен всегда, причем многократно. Норма составляет 10—65 пг/мл (0,7—5,6 пмоль/л), а при уровнях, превышающих 250—300 пг/мл (33 пмоль/л), можно предполагать наличие ВГПТ. Значения ПТГ больше 1000 пг/мл наблюдаются у пациентов с тяжелым ВГПТ. Повышен также уровень ЩФ в сыворотке, что связано с резорбцией костной ткани, причем до величин, достигающих 10-кратных значений верхней границы нормы. Желательно определять костную фракцию данного фермента, но допустимо и определение уровня общей ЩФ; в последнем случае при оценке ее повышенного уровня надо доказать, что печеночная фракция нормальна, и исключить повышение кишечной фракции ЩФ. Ценность определения остеокальцина в диагностике ВГПТ противоречива. Остеокальцин происходит из остеобластов. Его сывороточный уровень служит индикатором их активности и косвенно отражает степень стимуляции формирования костной ткани ПТГ. Стандартные наборы для определения остеокальцина при ХПН дают завышенные результаты вследствие замедленного выведения фрагментов вещества. Так или иначе обычно отмечается хорошая корреляция уровней остеокальцина и ПТГ [1].

Рентгенологически наиболее показательны изменения в костях верхних конечностей. Характерным признаком фиброзного остеита является потеря костной массы (резорбция костей) в субпериостальной зоне, наиболее выраженная во второй и третьей фалангах пальцев со стороны лучевой кости. Могут быть заметны и эрозии концевых фаланг (особенно при использовании увеличения), в тяжелых случаях приводящие к уплощению кончиков пальцев. Данные изменения патогномичны для имеющегося или прошедшего фиброзного остеита. Признаки резорбции могут обнаруживаться в любых костях скелета, в том числе в ребрах, что придает им вид «соленых — перченых». Такие же изменения наблюдаются и в длинных костях, особенно в малых вертелах бедренных костей. Рентгенологические изменения скелета при ВГПТ следует отличать от поражения при диализном амилоидозе, для которого характерно образование субхондральных кист и эрозий [3]. Неорганизованное, ускоренное формирование костной ткани, сопровождающее фиброзный остеит, при рентгенологическом исследовании может проявляться остеосклерозом. Сцинтиграфия скелета с технецием показывает усиленное поглощение изотопа костной тканью. Соотношение захвата

изотопа костной тканью и мягкими тканями повышается. Другой рентгенологической находкой может быть обнаружение эктопической (внекостной) кальцификации мягких тканей и сосудов.

#### Лечение ВГПТ

Основным методом лечения ВГПТ является назначение активных препаратов витамина D<sub>3</sub>. Благоприятное воздействие кальцитриола при уремической костной патологии обусловлено повышением всасывания кальция в кишечнике и увеличением его уровня в крови. Терапия кальцитриолом угнетает секрецию ПТГ и повышает чувствительность ПЩЖ к воздействию кальция. Оба механизма приводят к снижению сывороточного уровня ПТГ и улучшению течения фиброзного остеита. Кроме того, витамин D оказывает благоприятное воздействие на процессы минерализации скелета при уремии, увеличивая плотность костной ткани. Препаратом выбора является кальцитриол. В нашей стране наиболее широко применяемым препаратом кальцитриола является рокальтрол («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) в капсулах для приема внутрь по 0,25 мкг. Наряду с этим применяется и 1 $\alpha$ -гидроксистероид витамин D<sub>3</sub>, или альфакальцидол, который уже в организме больного (в клетках печени) в итоге тоже превращается в кальцитриол. Кальцитриол, в отличие от альфакальцидола, может назначаться и больным с патологией печени. Для уменьшения риска развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии, связанных с назначением кальцитриола [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] и альфакальцидола [1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>], применяют метаболиты со сниженным кальциемическим эффектом. К таким соединениям относятся 19-нор-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> (парикальцитол), 22-окса-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (22-оксакальцитриол) и 1(OH)D<sub>2</sub> (доксекальцеферол) [4]. Все указанные препараты могут применяться как внутрь, так и внутривенно. Применение кальцитриола внутрь значительно дешевле, однако несколько менее эффективно. Другие авторы считают, что разница в эффективности при пероральном и парентеральном пути введения отсутствует, однако внутривенный путь решает проблему низкой комплаентности больных [5]. Конкретные дозировки подбирают индивидуально в зависимости от тяжести ВГПТ и переносимости лечения. Терапия активными витаминами D<sub>3</sub> может сопровождаться неблагоприятными побочными эффектами. В процессе лечения нередко наблюдается повышение в крови уровня кальция, фосфора и фосфорно-кальциевого произведения (Ca  $\times$  PO<sub>4</sub>), что иногда требует коррекции дозы и нередко отмены препарата.

Гиперплазия ПЩЖ может быть диффузной или нодулярной. В последнем случае наблюдается обеднение нодулярно измененной ткани CaR и рецепторами к витамину D, терапевтическое лечение ВГПТ становится малоэффективным, и иногда приходится

прибегать к хирургическому удалению ПЩЖ — субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии. В некоторых случаях применение кальцимитетиков — нового класса средств для лечения ВГПТ — позволяет добиться эффекта даже при нодулярной гипертрофии ПЩЖ.

Однако, несмотря на определенные успехи, достигнутые в профилактике и коррекции ВГПТ, данное заболевание по-прежнему занимает существенное место в структуре поздних осложнений уремии на программном гемодиализе, что и явилось предпосылкой выполнения данной работы. Кроме того, до настоящего времени неясно, какой режим дозирования препарата является оптимальным для коррекции ВГПТ: ежедневный, исходя из фармакокинетики рокальтрола, обладающего относительно небольшим периодом полувыведения, или пульсовый, когда ту же кумулятивную дозу принимают внутрь 3 раза в неделю.

**Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности препарата рокальтрол в профилактике и лечении ВГПТ у больных на программном гемодиализе.

#### Задачи исследования:

— оценить распространенность и клиническую значимость ВГПТ среди пациентов амбулаторного диализного центра;

— на основе имеющихся показаний и противопоказаний определить возможную потребность в приеме препарата в обследованной когорте диализных больных;

— оценить эффективность препарата рокальтрол по основным клиническим, лабораторным параметрам и динамике плотности костной ткани в проспективном 6-месячном исследовании в группе пациентов при ежедневном приеме и при проведении пульс-терапии 3 раза в неделю;

— оценить частоту осложнений и побочных эффектов на фоне терапии рокальтролом.

#### Материалы и методы

Всего обследовано 360 пациентов (173 женщины и 187 мужчин), находившихся на программном гемодиализе в 2006 г. в Центре диализа при ГКБ №20. Средний возраст больных ( $M \pm SD$ ) составил  $53,4 \pm 12,4$  года (медиана 54,1 года; от 18 до 82 лет), средний срок пребывания на диализе —  $6,8 \pm 4,3$  года (медиана 6,3; от 3 мес до 20,5 года). Причинами терминальной ХПН были хронический гломерулонефрит (47%), почечно-каменная болезнь и хронический пиелонефрит (12%), поликистозная болезнь почек (18%), сахарный диабет (8,6%), гипертонический нефрангиосклероз (5%), прочие установленные причины (3%), нефропатия неясного генеза (6,4%).

Гемодиализ больным проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4—4,5 ч) на аппаратах

«искусственная почка» фирмы Fresenius (F4008 S) и с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Процедура осуществляется на индивидуально подобранных полисульфоновых диализаторах F6, F7, F8 (все — HPS, Fresenius), клиренс которых по мочеvine *in vivo* составил от  $196 \pm 9,0$  до  $234 \pm 11,0$  мл/мин соответственно. Скорость кровотока составляла  $350 \pm 27$  мл/мин, поток диализирующего раствора — 500 мл/мин (у небольшой части больных — 800 мл/мин). Обеспеченная доза диализа (индекс  $spKT/V$ ) составляла более 1,2 ( $1,34 \pm 0,3$ ) по логарифмической формуле Дж. Дуагирдаса.

После первичного скрининга были сформированы две группы больных, сопоставимые по полу, возрасту, этиологии ХПН, длительности пребывания на диализе. В первую группу ( $n=30$ ) были рандомизированы больные, получавшие рокальтрол ежедневно в индивидуально подобранной дозе. Вторую группу ( $n=31$ ) составили больные, которым рокальтрол был назначен в виде кумулятивных доз (пульс-терапия) 3 раза в неделю. Критериями включения в исследования были начальный и умеренно выраженный ВГПТ у стабильных гемодиализных пациентов. Из исследования исключались пациенты с тяжелым ВГПТ (ПТГ > 170 пмоль/л в сочетании с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией и/или высоким уровнем ЩФ), в том числе имеющие показания к паратиреоидэктомии. Протокол исследования предусматривал назначение стандартной дозы 0,25 мкг рокальтрола ежедневно (1-я группа) либо 0,5 мкг 3 раза в неделю (2-я группа) больным с начальным ВГПТ (ПТГ < 50 пмоль/л). При умеренно выраженном ВГПТ начальная доза составляла 0,5 и 1 мкг соответственно. Через 1 мес лечения дозу титровали, ориентируясь на динамику клинико-лабораторных параметров. Если уровень ПТГ не снижался, дозу препарата увеличивали вдвое. При увеличении  $Ca \times PO_4$  выше 4,4 препарат не отменяли, но проводили коррекцию диеты и дозы карбоната кальция. При этом большинство больных оставались на стандартном диализате AF 12 с содержанием кальция в растворе 1,75 ммоль. При гиперкальциемии часть больных переводили на раствор с пониженным содержанием кальция (1,5 и 1,25 ммоль). Если после указанных мероприятий величина  $Ca \times PO_4$  оставалась выше 4,4, дозу препарата уменьшали вдвое либо временно отменяли до нормализации  $Ca \times PO_4$ .

У всех больных ежемесячно определяли уровень кальция, фосфора сыворотки,  $Ca \times PO_4$ , интактный ПТГ (иПТГ), уровень общей ЩФ. У 15 больных из каждой группы дважды (до начала терапии и в конце исследования) определяли плотность костей скелета (поясничные позвонки, бедро, дистальный участок лучевой кости) методом рентгеновской двулучевой абсорбциометрии (DEXA). Все биохимические тесты, включая определение уровня иПТГ иммуноферментным методом с использованием наборов 2-го поколения, выполнены в независимой лаборатории «Ин Витро», Москва.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 6,0, данные представлены в виде средней величины ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ). Использованы методы непараметрической статистики. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

**Распространенность и клиническая значимость ВГПТ**

При анализе распределения больных Центра диализа по уровню ПТГ (рис. 1) обращает на себя внимание тот факт, что примерно 34% больных имеют показатель ПТГ ниже целевого диапазона, рекомендуемого KDOQI. Лишь 21% больных имеют целевые значения ПТГ, а примерно у 45% больных выявлен ВГПТ различной степени тяжести, при этом тяжелый неконтролируемый ВГПТ (ПТГ > 170 пмоль/л) зарегистрирован только у 5% больных. Эти данные согласуются с данными других исследований по распространенности ВГПТ у больных на диализе [4]. Чуть больше половины больных (53,5%) имели повышенное фосфорно-кальциевое произведение ( $Ca \times PO_4$ ), главным образом вследствие гиперфосфатемии; примерно у такого же процента больных

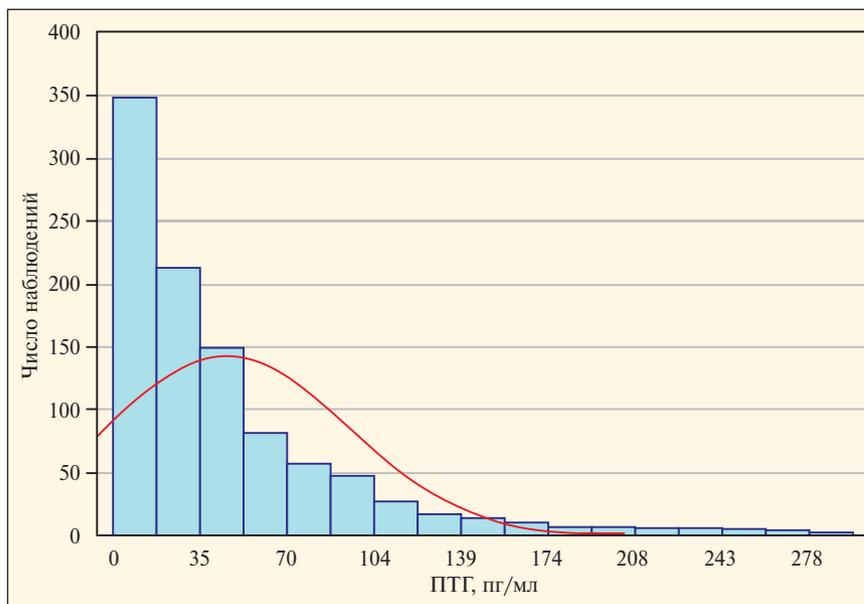


Рис. 1. Распределение больных Центра диализа по уровню ПТГ

Таблица 1. *Взаимосвязь исследуемых параметров (корреляция Спирмена)*

Параметры	Число наблюдений	R	p
Фосфор и кальций	1561	0,08	0,002
Фосфор и ПТГ	1561	0,17	< 0,001
Фосфор и время на диализе	1561	-0,15	< 0,001
Фосфор и Ca × PO <sub>4</sub>	1561	0,95	< 0,001
Кальций и фосфор	1561	0,08	0,002
Кальций и ПТГ	1561	0,10	< 0,001
Кальций и Ca × PO <sub>4</sub>	1561	0,36	< 0,001
ПТГ и фосфор	1561	0,17	< 0,001
ПТГ и время на диализе	1561	0,27	< 0,001
ПТГ и возраст	1561	-0,06	0,017

выявлены повышенный уровень фосфора (53%; > 1,8 ммоль/л) и у 23% — гиперкальциемия (общий Ca > 2,55 ммоль/л). В исследовании DOPPS (Dialysis Outcomes Practice Pattern Study) частота гиперфосфатемии в странах Европы была от 30 до 70%. Повышенное произведение Ca × PO<sub>4</sub>, как известно, является независимым фактором риска внекостной кальцификации, в том числе сердечно-сосудистой системы, а также заболеваемости и смертности больных [1, 2, 6]. Тот факт, что именно гиперфосфатемия вносит решающий вклад в повышение Ca × PO<sub>4</sub>, доказывает и корреляционный анализ: коэффициент корреляции уровня фосфора с величиной Ca × PO<sub>4</sub> дости-

гает 0,95 (p<0,05), в то время как уровня кальция — 0,36 (табл. 1). Таким образом, потребность в приеме рокальтрола и других активных форм витамина D (D-гормона) имеется примерно у 40—45% больных амбулаторного центра, однако основным лимитирующим фактором при их назначении является гиперфосфатемия. Даже при соблюдении диеты и приеме карбоната кальция в рекомендованных дозах до 4,0 г/сут (1,5 г элементарного кальция) доля больных, которые имеют неконтролируемую гиперфосфатемию и повышенное произведение Ca × PO<sub>4</sub>, достаточно высока. При дополнитель-

ном анализе установлено, что из 45% больных, которым показано лечение активными препаратами D<sub>3</sub>, чуть меньше половины имеют повышение Ca × PO<sub>4</sub>, что не позволяет проводить им необходимую терапию. В результате доля больных, регулярно получающих лечение препаратами активного метаболита витамина D<sub>3</sub>, снижается с 45 до 25%, главным образом вследствие неконтролируемой гиперфосфатемии.

Далее нами был проведен ретроспективный статистический анализ показателей фосфорно-кальциевого обмена, демографических данных (пол, возраст), времени пребывания на диализе и их влияния на смертность больных с 2005 по 2007 г. Корреляционный анализ (см. табл. 1) выявил слабую, но достоверную взаимосвязь уровня ПТГ с временем пребывания на диализе (рис. 2) и уровнем фосфора. В регрессионной модели Кокса независимыми факторами, влияющими на смертность больных на диализе, оказались возраст, время пребывания на диализе, уровень фосфора и уровень ПТГ (табл. 2; рис. 3). Эти данные согласуются с большинством публикаций по данной проблеме [7]. Таким образом, в нашем исследовании еще раз продемонстрировано, что ВГПТ и сопутствующие ему нарушения минерального метаболизма негативно влияют на выживаемость больных на программном гемодиализе, что определяет высокую клиническую и медико-социальную значимость данной проблемы.

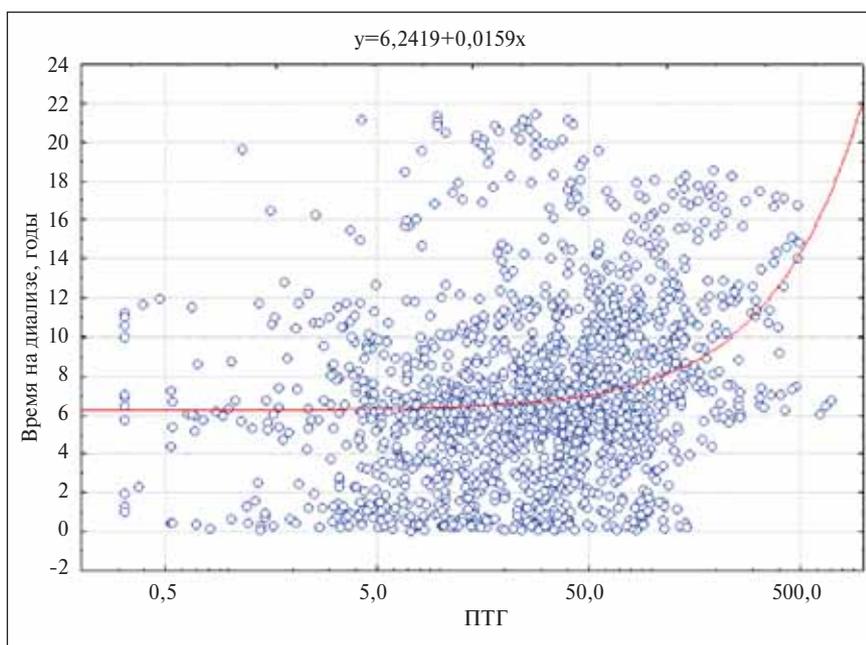


Рис. 2. *Взаимосвязь времени пребывания на диализе и уровня ПТГ (логарифмическая шкала, пкмоль). Коэффициент корреляции Спирмена r=0,27 (p<0,0001)*

**Эффективность и безопасность терапии препаратом рокальтрол: сравнение двух режимов дозирования**

На следующем этапе нами проведено изучение сравнительной эффективности и безопасности препарата рокальтрол при двух режимах его дозирования: ежедневном приеме внутрь в индивидуально подобранной дозе и при приеме внутрь кумулятивной дозы 3 раза в неделю. Средние недельные дозы рокальтрола в обследованных группах достоверно не различались и составили  $2,5 \pm 0,5$  и  $2,0 \pm 0,25$  мкг соответственно. Рокальтрол достоверно снижал уровень ПТГ у больных ВГПТ как при ежедневном, так и при пульсовом приеме (табл. 3). При этом снижения ПТГ удалось добиться у 28 больных 1-й группы и 30 больных 2-й группы. К концу лечения целевых значений уровня ПТГ в соответствии с рекомендациями KDOQI удалось добиться у 19 пациентов 1-й группы и 22 пациентов 2-й группы. У двух больных 1-й группы и трех больных 2-й группы уровень супрессии ПТГ оказался избыточным, что потребовало временной отмены препарата. У остальных уровень ПТГ снизился, но не достиг целевых значений. Резистентными к лечению оказались 2 пациента 1-й группы и 1 пациент 2-й группы, у которых не удалось добиться снижения ПТГ, а гиперкальциемия и гиперфосфатемия препятствовали увеличению дозы препарата. В обеих группах наблюдалось закономерное снижение уровня ШФ. Уровень остеокальцина как в 1-й, так и во 2-й группе был изначально повышен, однако на фоне лечения достоверно не изменялся. Это лишний раз подтверждает слабую информативность данного маркера у больных с терминальной ХПН, что, вероятно, объясняется нарушением его почечного клиренса [1, 4].

Эпизоды персистирующей гиперфосфатемии и гиперкальциемии в ходе исследования были наиболее частыми побочными эффектами, однако их частота не превышала 15% больных в каждой группе. По эффективности терапии группы достоверно не различались, более безо-

Таблица 2. Влияние различных факторов на смертность больных на гемодиализе в регрессионной модели Кокса

Фактор	Бета-коэффициент	Стандартная ошибка	Значение <i>t</i>	<i>p</i>
Фосфор	0,532	0,206	-2,58	0,010
Кальций	0,283	0,416	0,68	0,496
ПТГ	0,004	0,001	3,76	< 0,001
Пол	0,302	0,257	1,17	0,240
Время на диализе	0,012	0,001	19,14	< 0,001
Возраст	0,049	0,010	5,08	< 0,001
Ca × PO <sub>4</sub>	-0,196	0,913	-0,21	0,830

пасным оказался пульсовый прием рокальтрола: если в 1-й группе к концу исследования зафиксированы достоверное повышение уровня кальция в сыворотке и подъем Ca × PO<sub>4</sub>, то во 2-й группе как уровень кальция, так и Ca × PO<sub>4</sub> достоверно не изменялись. Следовательно, при равной эффективности предпочтение следует отдать пероральному пульсовому приему, так как он более безопасен. Серьезных побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не было. Среди немногочисленных побочных эффектов (менее 5 % больных в каждой группе) отмечались боли в костях и суставах, парестезии, головная боль, слабость, легкая диспепсия. Все побочные эффекты не требовали коррекции дозы или от-

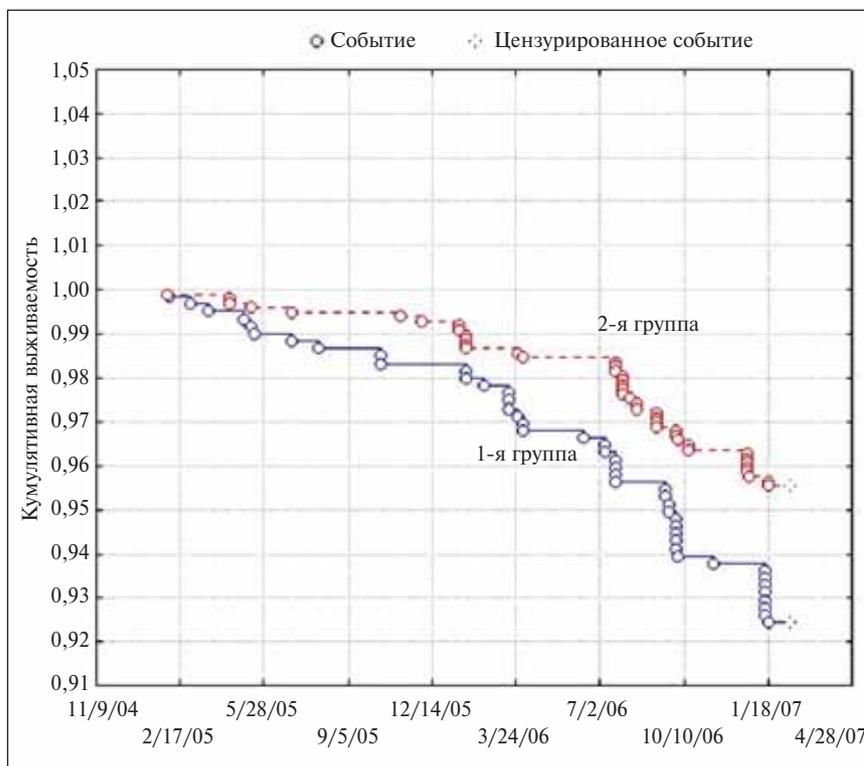


Рис 3. Влияние повышенного уровня ПТГ на выживаемость больных на гемодиализе (метод Каплана — Майера). 1-я группа — ПТГ < 40 пмоль/л; 2-я группа — ПТГ > 40 пмоль/л

мены препарата и, как правило, проходили без какого-либо лечения.

Результаты денситометрии не выявили достоверных изменений показателя T-score в ходе лечения в обеих группах, возможно вследствие относительно небольшого срока наблюдения. У большинства больных потеря костной массы по данным DEXA-денситометрии была умеренной и составляла  $-2,3 \pm 0,3$  по отклонению от пиковой костной массы (T-критерий). Наибольшая потеря костной массы из обследованных пациентов ( $T\text{-score radius} < -3,0$ ;  $hip < -3,5$ ) наблюдалась у больных с умеренным, однако длительно персистирующим ВГПТ, находящихся на диализе более 7 лет.

Таким образом, рокальтрол является эффективным и безопасным препаратом в лечении начального и умеренно выраженного ВГПТ у больных на программном диализе при условии обязательного соблюдения рекомендаций по уровню кальция, фосфора,  $Ca \times PO_4$  и ПТГ. Это согласуется с данными исследования В.М. Ермоленко и соавт. [4], в котором рокальтрол эффективно корригировал ВГПТ у больных на перитонеальном диализе. В этом исследовании рокальтрол имел примерно равную эффективность с альфакальцидолом. В другом исследовании, в котором сравнивали эффективность внутривенного кальцитриола и альфакальцидола, вдвое меньшие дозы кальцитриола лучше контролировали уровень ПТГ, а эпизоды гиперкальциемии встречались значительно реже [8]. Наш вывод о преимуществе перорального назначения кальцитриола в виде пульс-терапии по сравнению с его ежедневным приемом в эквивалентной дозе подтверждается данными другого исследования, в котором пульсовое назначение альфакальцидола при равной эффективности имело лучший профиль безопасности в плане развития гиперкальциемических эпизодов [9].

#### Перспективы терапии ВГПТ как формы ренальной остеодистрофии

Причина развития заболеваний костной ткани при почечной патологии заключается в том, что поч-

ки являются эндокринным органом, играющим важную роль в обмене кальция и фосфора — основных минеральных элементов, из которых состоит скелет. Как известно, около 99% запасов кальция в организме находится в костях скелета. Одним из важнейших регуляторов обмена кальция является витамин D, который существует в организме в нескольких формах. К другим регуляторам обмена кальция относят ПТГ и кальцитонин. В почках происходит превращение неактивной формы витамина D в активное вещество  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ , кальцитриол, или «D-гормон» (так как он обладает всеми свойствами, присущими гормону). По мере снижения почечной функции синтез кальцитриола нарушается, что ведет к нарушению всасывания кальция в кишечнике и снижению его содержания в крови. Параллельно наблюдается задержка в организме фосфатов, поскольку их выведение осуществляется почками. Взаимосвязь заболеваний почек и патологии скелета известна более 120 лет: в 1883 г. впервые описана связь между альбуминурией и рахитом у подростков. Уже в начале XX века отдельные клиницисты подметили сочетание почечной недостаточности и заболевания костей у детей и подростков, описанное как «почечный низм», «почечный рахит», «почечный инфантилизм». В 1943 г. китайские исследователи Лю (Liu) и Шу (Chu), впервые предложившие термин «ренальная остеодистрофия», провели важные исследования по балансу кальция и фосфора у больных с почечной недостаточностью. Они же впервые показали, что при ХПН нет дефицита витамина D, однако уремия каким-то образом нарушает его биологическое действие, приводя к резкому снижению кишечной адсорбции кальция. В додиализную эру полагали, что симптомы заболевания костей скелета развиваются только у детей с азотемией, в то время как для взрослых пациентов клиническая манифестация ренальной болезни кости считалась весьма редкой. Тем не менее уже в 1937 г. Ф. Олбрайт (F. Albright) описал клиническое наблюдение больного с тяжелым ВГПТ, фиброзным остеоитом, имевшего протяженный каль-

Таблица 3. Динамика основных показателей больных на фоне терапии рокальтролом ( $M \pm SD$ )

Показатель	1-я группа, n=30		$P_1$	2-я группа, n=31		$P_2$
	исходно	через 9 мес		исходно	через 9 мес	
иПТГ, пмоль/л	$44,4 \pm 21,6$	$37,6 \pm 18,1$	$< 0,05$	$43,7 \pm 21,4$	$35,8 \pm 17,2$	$< 0,05$
Кальций, ммоль/л	$2,36 \pm 0,24$	$2,56 \pm 0,19$	$< 0,05$	$2,37 \pm 0,27$	$2,44 \pm 0,27$	Н.д.
Фосфор, ммоль/л	$1,82 \pm 0,5$	$1,93 \pm 0,6$	Н.д.	$1,81 \pm 0,45$	$1,90 \pm 0,5$	Н.д.
$Ca \times PO_4$ , ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	$4,29 \pm 0,23$	$4,90 \pm 0,26$	$< 0,05$	$4,29 \pm 0,28$	$4,60 \pm 0,30$	Н.д.
Остеокальцин, нг/мл	$540 \pm 224$	$420 \pm 251$	Н.д.	$545 \pm 220$	$395 \pm 250$	Н.д.
ЩФ, ед/л	$192 \pm 105$	$84 \pm 41$	$< 0,05$	$190 \pm 102$	$82 \pm 39$	$< 0,05$

**Примечание.**  $p_1$  — достоверность различий в 1-й группе до и после терапии;  $p_2$  — достоверность различий во 2-й группе до и после терапии. Н.д. — недостоверно. Различия между 1-й и 2-й группами по окончании исследования недостоверны.

циноз сосудов и мягких тканей. Диализная эра заставила полностью переосмыслить актуальность проблемы ренальной остеодистрофии (РОД): для тысяч больных костная патология стала основным лимитирующим фактором диализной терапии, приводя к высокой заболеваемости, смертности и инвалидизации больных. На заре диализной эры в 1960—70 годы самой распространенной формой РОД был ВГПТ. Для борьбы с гиперфосфатемией стали широко применяться алюминиевые гели, что наряду с высоким содержанием алюминия в диализной воде в 1980-е годы привело к массовым случаям алюминиевой остеомаляции. Алюминий в качестве фосфатсвязывающего агента уступил место солям кальция.казалось, что при помощи карбоната кальция можно решить несколько задач одновременно: предупреждать и лечить гипокальцемию, эффективно связывать фосфаты, частично корригировать метаболический ацидоз. Однако прием больших доз карбоната кальция в сочетании с повышенным содержанием кальция в диализной жидкости приводил к положительному балансу кальция у диализных больных. Внедрение в широкую клиническую практику активных форм витамина D, казалось бы, решало проблему ВГПТ, так как устраняло дефицит кальцитриола и гипокальцемию. Однако чрезмерное и бесконтрольное применение высоких доз активных метаболитов витамина D<sub>3</sub> и положительный баланс кальция на фоне увеличения доли больных пожилого возраста и диабетом, резко уменьшив частоту ВГПТ, породили новую проблемную форму РОД — АБК, которая к концу тысячелетия стала преобладать в спектре патологии скелета у больных на заместительной почечной терапии. Вскоре было подмечено, что АБК нередко ассоциируется с кальцинозом сердечно-сосудистой системы, в том числе кальцинозом коронарных артерий. Снижая и без того измененную эластичность артерий, кальциноз ухудшает их демпфирующую функцию, что ведет к диастолической дисфункции левого желудочка, гипертрофии миокарда и ухудшению коронарной перфузии. Таким образом, сердечно-сосудистые осложнения, которые являются причиной более чем половины смертей больных на программном диализе, нередко тесно связаны с патологией скелета при терминальной ХПН. И, как теперь уже очевидно, наиболее опасны крайности: как тяжелый ВГПТ, так и АБК одинаково опасны в плане развития кальциноза сердечно-сосудистой системы. Таким образом, в последнее десятилетие четко просматривается определенный сдвиг интереса исследователей по направлению «от кости к сердцу». Расшифровка конкретных механизмов реализации взаимосвязи костной и сердечно-сосудистой патологии, вероятно, позволит наконец найти ответ на изящно сформулированный вопрос: «почему у больных на диализе сердца становятся ка-

менными, а кости фарфоровыми?» [10]. Чрезвычайную актуальность проблемы подчеркивают и изменения в классификации РОД. Несколько лет назад сам термин РОД предложено заменить на «ренальную болезнь костей и сосудов» — РБКС (renal bone and vascular disease). Позже группой экспертов KDIGO (kidney disease: improving global outcomes; улучшая глобальные исходы болезни почек) предложен новый термин СКД-МБД (chronic kidney disease-mineral and bone disorder; хроническая болезнь почки — нарушение минерального обмена и [болезнь] кости), объединяющий все имеющиеся нарушения в единую схему (табл. 4) [11]. По современным представлениям, термин РОД следует использовать только для характеристики морфологических изменений кости по данным биопсии.

В последние годы получены новые данные, согласно которым активный метаболит витамина D<sub>3</sub> помимо классической роли в регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза обладает не менее важными плейотропными эффектами, реализуемыми через влияние на клеточную дифференцировку и экспрессию генов. Его рецепторы обнаружены в клетках-предшественниках эритропоэза, иммунной системе, бета-клетках поджелудочной железы, в костях, мышцах, сердце, сосудах, простате, кишечнике, мозге. Кальцитриол через активность ренин-ангиотензиновой системы участвует в регуляции артериального давления, угнетает эндотелин-индуцированную гипертрофию миокарда. Терапия кальцитриолом благоприятно влияет на выраженность воспаления у больных при ВГПТ, снижая уровень интерлейкина-6 [12]. Дефицит кальцитриола продемонстрирован у больных с сердечной недостаточностью. При ХПН наблюдается угнетение спектра как классической, так и плейотропной биологической активности активного метаболита витамина D<sub>3</sub>. Как показали без преувеличения сенсационные работы Т. Shodji и соавт. (2004) и М. Teng и соавт. (2005), коррекция дефицита кальцитриола приводит к достоверному увеличению выживаемости больных на диализе, причем этот эффект не зависел

Таблица 4. Структура предложенной классификации СКД-МБД

Тип	Лабораторные отклонения	Болезнь кости	Кальциноз сосудов или других мягких тканей
L	+	—	—
LB	+	+	—
LC	+	—	+
LBC	+	+	+

**Примечание.** L — лабораторные отклонения (кальций, фосфаты, ПТГ, ЩФ, обмен витамина D); В — болезнь кости (нарушения оборота кости, минерализации, объема, линейного роста или силы); С — кальциноз сосудов или других мягких тканей.

от показателей фосфора, кальция и ПТГ [13, 14]. Скептики могут возразить, что данные M. Teng и соавт. получены в ретроспективном исследовании, пусть и на огромном числе наблюдений (свыше 55 000 больных), и нужно дождаться результатов проспективных контролируемых работ, чтобы существенно расширить показания для терапии активными формами витамина D. Однако многие исследователи уже сегодня считают препараты D-гормона, в частности рокальтрол, препаратами выбора для контроля ВГПТ и улучшения выживаемости больных на гемодиализе. При возникновении гиперфосфатемии могут назначаться новые фосфатсвязывающие средства, не содержащие кальция и алюминия, такие как селвеламер (ренагель) и карбонат лантана. При гиперкальциемии весьма эффективны кальцимитетики (сенсипар) [7]. Все указанные препараты планируются к регистрации в России в ближайшие годы.

#### Заключение

ВГПТ остается одной из распространенных форм РОД у больных на гемодиализе, особенно в нашей стране. Терапия активными формами витамина D<sub>3</sub>, хотя и эффективна при начальном и умеренно выраженном ВГПТ, нередко сопровождается гиперфосфатемией, гиперкальциемией и повышением произведения Ca × PO<sub>4</sub>, что требует коррекции диеты, изменения дозы и/или временной отмены препарата и снижает число больных, которым показано такое лечение, примерно вдвое. Лечение ВГПТ должно проводиться только врачом-нефрологом

под строгим контролем кальция и фосфатов в крови не реже 1 раза в месяц, а уровня ПТГ — не реже 1 раза в 3 мес. Как показали результаты нашего исследования, пероральная пульс-терапия рокальтролом более безопасна в плане развития гиперкальциемии, чем его ежедневный прием. Появление в нашей стране фосфатсвязывающих препаратов нового поколения и кальцимитетиков позволит существенно расширить терапевтический потенциал рокальтрола и других активных метаболитов витамина D<sub>3</sub> у больных на программном гемодиализе.

#### Выводы

1. ВГПТ выявлен примерно у 45% пациентов крупного амбулаторного диализного центра, в то время как АБК — у 34%, а целевые значения ПТГ имеют только 21% больных.

2. Примерно половина больных, которым показано лечение кальцитриолом, имеют повышенное произведение Ca × PO<sub>4</sub>, главным образом за счет гиперфосфатемии, что является важнейшим лимитирующим фактором терапии активными метаболитами витамина D<sub>3</sub>.

3. Рокальтрол является эффективным и безопасным препаратом в лечении начального и умеренно выраженного ВГПТ у больных на программном диализе при условии обязательного соблюдения рекомендаций по частоте определения и уровню кальция, фосфора, Ca × PO<sub>4</sub> и ПТГ в сыворотке.

4. При равной эффективности пероральная пульс-терапия рокальтролом более безопасна в плане гиперкальциемии, чем его ежедневный прием.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Делмез Дж.А., Кайе М. Заболевания костной ткани. В кн.: Руководство по диализу. Ред. Дж. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг. 3 изд. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В. Ю. Шило. Тверь, Триада; 2003. с. 585—603.
2. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки. В кн.: Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина 2000. с. 62—76.
3. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Ассоциированный с диализом бета-2-микроглобулиновый амилоидоз. Нефрология и диализ 2003;5(1 Прил 1):46—52.
4. Ермоленко В.М., Родионова С.С., Павлова Е.А. и др. Патогенез и лечение патологии скелета у больных на заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ 2004;6(2):164—8.
5. Mazess R.B., Elangovan L. A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients. Clin Nephrol 2003;59(5):319—25.
6. Шило В.Ю., Гендлин Г.Е., Перекокин Ю.Н. и др. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска и показателями внутрисердечной гемодинамики. Нефрология и диализ 2003;5(1 Прил 1):58—67.
7. Arenas M.D., Alvarez-Ude F., Gil M.T. et al. Implementation of 'K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease' after the introduction of cinacalcet in a population of patients on chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2007 Feb 3; Epub ahead of print.
8. Arenas M.D., Muray S., Amoedo M.L. et al. [A long-term comparative study of calcitriol versus alfacalcidol in patients with secondary hyperparathyroidism on hemodialysis]. Nefrologia 2006;26(2):226—33.
9. Gu Y., Ding F., Chen N. et al. Comparisons between oral pulse alfacalcidol therapy and daily therapy in maintenance hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a randomized, controlled, and multicenter study. Ren Fail 2005;27(2):205—12.
10. Martola L., Barany P., Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of china? Blood Purif 2005;23(3):203—10.
11. Moe S., Druke T., Cunningham J. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69(11): 1945—53.
12. Lu K.C., Tseng C.F., Wu C.C. et al. Effects of calcitriol on type 5b tartrate-resistant acid phosphatase and interleukin-6 in secondary hyperparathyroidism. Blood Purif 2006;24(5-6):423—30.
13. Shoji T., Shinobara K., Kimoto E. et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D<sub>3</sub> users in a haemodialyses population. Nephrol Dial Transplant 2004;19(1):179—84.
14. Teng M., Wolf M., Ofsthun M.N. et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. J Am Soc Nephrol 2005;16(4):1115—25.