

Jacek ZAWIERUCHA¹
 Jolanta MAŁYSZKO²
 Jacek MAŁYSZKO³
 Tomasz PRYSTACKI⁴
 Wojciech MARCINKOWSKI⁴
 Teresa DRYL-RYDZYŃSKA¹

¹Fresenius Medical Care Polska S.A., Poznań
 Dyrektor Generalny:
 Dr Teresa Dryl-Rydzyska

²II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia
 Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem
 Dializoterapii UM w Białymstoku
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Jolanta Małyszko

³I Klinika Nefrologii i Transplantologii
 z Ośrodkiem Dializ UM w Białymstoku
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Beata Naumnik

⁴Fresenius Nephrocare Polska sp. z o.o.,
 Poznań
 Dyrektor Generalny:
 Dr Teresa Dryl-Rydzyska

Dodatkowe słowa kluczowe:
 wtórna nadczynność przytarczyc
 hemodializa
 parykalcytol
 cynakalce

Additional key words:
 secondary hyperparathyroidism
 hemodialysis
 paricalcitol
 cinacalcet

Adres do korespondencji:
 Jacek Zawierucha
 Fresenius Medical Care Polska S.A.
 ul. Krzywa 13, 60-118 Poznań
 tel. 61 8392643
 faks 61 8392617
 e-mail: jacek.zawierucha@fmc-ag.com

Współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc

Contemporary opinions on the diagnosis and treatment of secondary hyperparathyroidism

Wtórna nadczynność przytarczyc jest jednym z najczęstszych zaburzeń hormonalnych w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Najważniejszymi przyczynami tej choroby są związane z niewydolnością nerek hiperfosfatemia, hipokalcemia oraz niedobór aktywnej formy witaminy D. Postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadzi do szeregu powikłań określanych jako zaburzenia mineralno-kostne w przebiegu przewlekłej choroby nerek. W leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc najistotniejszą rolę pełni stabilizacja gospodarki wapniowo-fosforanowej (poprzez właściwy reżim dietetyczny, stosowanie preparatów wiążących fosforany) oraz zmniejszenie syntezy i sekrecji parathormonu poprzez podawanie kalcymimetyków oraz preparatów witaminy D. W przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego powinno się rozważyć całkowite lub częściowe usunięcie przytarczyc.

Wprowadzenie

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) jest jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynnych występujących w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN). WNP występuje praktycznie u wszystkich pacjentów z PChN, choć najbardziej rozwinięta faza choroby pojawia się u 20-25% pacjentów w 5 stadium PChN [1].

Przyczynami rozwoju nadczynności przytarczyc u chorych z PChN są przede wszystkim związana z niewydolnością nerek hiperfosfatemia, hipokalcemia oraz niedobór witaminy D. Upośledzenie wydalniczej funkcji nerek, postępujące w następstwie niszczenia nefronów, przyczynia się do coraz słabszego wydalania fosforanów i w następstwie tego do hiperfosfatemii. Aniony fosforanowe wiążąc się z kationami wapniowymi obniżają stężenie wapnia zjonizowanego prowadząc do stanu hipokalcemii. Niedobór wapnia zjonizowanego w surowicy, za pośrednictwem znajdujących się w przytarczycach receptorów wapniowych (CaSR) nasila syntezę i wydzielanie parathormonu (PTH). Przedłużający się stan hipokalcemii sprawia, że stężenie PTH w surowicy może wielokrotnie przekraczać prawidłowe wartości. Dodatkowo hiperfosfatemia przyczynia się do upośledzenia syntezy (hydroksylacji) witaminy D w nerkach i niedoboru aktywnej formy tej witaminy. Niedobór aktywnej for-

Secondary hyperparathyroidism is one of the most common hormonal disorders associated with a chronic kidney disease. The main causes of this disease are associated with renal failure hyperphosphatemia, hypocalcemia, and active form of vitamin D deficiency. The progressive secondary hyperparathyroidism leads to a series of complications known as a mineral and bone disorder in a chronic kidney disease. In the treatment of secondary hyperparathyroidism the most important role is played by stabilization of calcium-phosphate metabolism (through proper diet regimen, the use of phosphate binders) and reducing the synthesis and secretion of parathyroid hormone by the administration of calcimimetics and preparations of vitamin D. In the event of failure of conservative treatment complete or partial parathyroid resection should be considered.

my witaminy D – kalcetriolu (1,25-(OH)₂-D) upośledza m. in. wchłanianie wapnia z jelit nasilając hipokalcemię i tą drogą prowadzi do zwiększenia syntezy i sekrecji PTH [2,3].

Parathormon syntetyzowany jest przez cztery płaty przytarczyc, zlokalizowane najczęściej na tylnej powierzchni płatów tarczycy. Zdarza się, że dodatkowe płatki przytarczyc znajdują się w innych miejscach np. w grasicy, śródpiersiu lub wewnątrz mięjszu tarczycy [1].

Synteza i wydzielanie parathormonu są regulowane głównie przez stężenie wapnia. Jony wapnia, za pośrednictwem receptorów wapniowych (CaSR) wywierają ujemne sprzężenie zwrotne na syntezę parathormonu w komórkach przytarczyc. Istotną rolę w regulacji wydzielania parathormonu odgrywa aktywna postać witaminy D. Jej działanie na przytarczycę jest wielokierunkowe – stężenie 1,25-(OH)₂-D wpływa na ekspresję genu dla CaSR. Niskie stężenie kalcetriolu zmniejsza wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym, zmniejsza ekspresję genu dla receptora witaminy D (VDR) w komórkach przytarczyc oraz pobudza proliferację komórek przytarczyc. Zmniejszenie ekspresji genu dla VDR komórek przytarczyc prowadzi do wzrostu „set point” dla wapnia – stężenia wapnia, przy którym sekrecja PTH ulega zahamowaniu. Przewidywalnie wpływ na syntezę parathor-

monu ma również, produkowany głównie w osteocytach i osteoblastach, FGF-23 – czynnik wzrostu fibroblastów 23 [4-7].

PTH jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 9500 Daltonów, zbudowanym z 84 aminokwasów. Po wydzieleniu z komórek przytarczyc hormon szybko ulega rozpadowi ($t_{1/2} < 10$ min.). W krążeniu występuje zarówno w formie natywnej (1-84 PTH) oraz w postaci krótszych łańcuchów. Powstałe w wyniku rozpadu krótsze łańcuchy określane jako N-PTH (łańcuch aminokwasów 1-34 od strony N końcowej) oraz łańcuchy złożone z aminokwasów 7-84 C-końcowych (C-PTH) wykazują aktywność biologiczną. PTH i N-PTH łącząc się z białkiem receptorowym typu I stanowią główny regulator homeostazy gospodarki wapniowej w organizmie. Peptydy C-końcowe nie mają powinowactwa do receptorów PTH typu I, łączą się jednak z receptorami C-PTH znajdującymi się na powierzchni osteoblastów i komórek nerek. Przypuszcza się, że peptydy te pełnią funkcje regulacyjne – C-PTH wpływając na metabolizm kości i wapnia pozakomórkowego wywiera przeciwstawny wpływ niż PTH (1-84) [1,4,6].

PTH jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. Hormon ten, działając na poziomie nerek stymuluje hydroksylację 25-(OH)-D do 1,25-(OH)₂-D, resorpcję zwrotną wapnia w cewkach nerkowych oraz nasila wydalanie fosforanów poprzez blokowanie kotransportera wapniowo-fosforanowego typu IIa. Na poziomie krwi działanie parathormonu objawia się zwiększeniem stężenia wapnia i zmniejszeniem stężenia fosforanów. W układzie kostnym PTH oddziałuje na czynność osteoklastów i osteoblastów [4,6].

Klinicznie, wtórna nadczynność przytarczyc manifestuje się wywołanymi przez zaburzenia mineralno-kostne nasilającymi się bólami kostno-stawowymi, osłabieniem siły mięśni, uporczywym świądem skóry i stanem zapalnym okolic okołostawowych. Obserwuje się również powstawanie, na skutek wytrącania fosforanu wapnia, zwapnień pozaszkieletowych w obrębie tkanek miękkich, skóry i ścian tętnic. W niektórych przypadkach może to prowadzić również do zwłóknień mięśnia sercowego. Występować mogą również angiopatie, rzadziej złamania kości, kółka wątrobowe czy zącma. W obrazie histopatologicznym można obserwować przerost przytarczyc wywołany hiperfosfatemią, hipokalcemią i zwiększoną syntezą parathormonu [8].

Receptory PTH typu 1 rozmieszczone są również na osteoblastach i komórkach nabłonka cewek nerkowych nefronu oraz na wielu innych komórkach m. in. kardiomiocytach, komórkach mięśni szkieletowych, mięśni gładkich naczyń, mózgu, wątroby, płuc czy jelit. Stąd nadmierna sekrecja PTH może wpływać na cały szereg innych, nieswoistych objawów [6].

Rozpoznanie wtórnej nadczynności przytarczyc

Rozpoznanie wtórnej nadczynności przytarczyc opiera się głównie na wynikach badań biochemicznych, stężenia parathormonu w surowicy, stężenia fosforu

i wapnia oraz aktywności fosfatazy zasadowej. Najczęściej dotychczas używanym w Polsce testem do oznaczania stężenia parathormonu jest test II generacji. Test ten pozwala na oznaczenie PTH zawierającego 84 aminokwasy (tzw. natywny PTH/intact PTH lub iPTH). Słabość testów II generacji polega na tym, że dodatkowo oznaczane jest stężenie łańcuchów C-PTH. Dopiero w ostatnich latach wprowadzone zostały testy diagnostyczne pozwalające wyłącznie na oznaczenie pełnych (1-84) łańcuchów PTH. Dla odróżnienia, proponuje się aby stężenia parathormonu zmierzone przy pomocy testów III generacji oznaczać jako whole PTH (wPTH) lub biointact PTH [9]. We wtórnej nadczynności przytarczyc stężenie iPTH przekracza wielokrotnie zakres normy (10-65 pg/ml) i często wynosi ok. 1000 pg/ml. Obserwuje się również wzrostu stężenia fosforanów sięgający wartości nawet ponad 3 mmol/l (norma: 0,9-1,6 mmol/l). Oznaczana aktywność fosfatazy alkalicznej, wskazująca na pobudzoną czynność osteoklastów również znaczną (nawet kilkadziesiąt razy) przekracza poziom prawidłowy (30-260 IU/l). Jednocześnie stężenie wapnia całkowitego spada poniżej górnej granicy normy (2,2-2,6 mmol/l) [1]. Innymi słowy badania biochemiczne wskazują na hiperfosfatemie, podwyższone stężenie iPTH i fosfatazy alkalicznej oraz hipokalcemię. W przypadku niejednoznacznego obrazu zaburzeń można dodatkowo wykonać badanie stężenia witaminy D (25-OH-D) oraz karcytriolu (1,25(OH)₂-D) [3]. Dodatkowo w badaniu obrazowym można zaobserwować powiększone przytarczycy. Najczęściej wykorzystywanym do oceny przytarczyc badaniem obrazowym jest ultrasonografia z wykorzystaniem szerokopasmowych głowic wysokoczęstotliwościowych (8-17 MHz). Ograniczeniem tej metody jest mała czułość w wykrywaniu ektopowej tkanki przytarczyc oraz zmian o niewielkich rozmiarach. Kolejną metodą obrazową jest scyntygrafia z wykorzystaniem ^{99m}Tc-sestami i oraz ^{99m}Tc-tetrofosminy - radiofarmaceutyków gromadzących się w tkankach przytarczyc [10]. Niekiedy do obrazowania przytarczyc wykorzystuje się rezonans magnetyczny lub tomografię komputerową. Badania rentgenowskie kości i densytometria mogą wskazywać jednocześnie na zmiany gęstości kości będące rezultatem osteodystrofii nerkowej.

Utrzymywanie się wysokiego stężenia PTH i hiperfosfatemia w przebiegu WNP u pacjentów z postępującą PChN mają wielokierunkowy wpływ na organizm chorego i w dużym stopniu wpływają na śmiertelność chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Hiperfosfatemia (powyżej 6,1 mg/dl), hiperkalcemia (powyżej 10 mg/dl) oraz wysokie stężenie parathormonu (powyżej 600 pg/ml), zgodnie z wynikami badania Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study zostały uznane za trzy niezależne czynniki zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Inne źródła wskazują, że ze wzrostem stężenia fosforu o 1 mg/dl wzrasta ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 6-8%. Jest to związanie między innymi z powstawaniem zwapnień naczyń, zwiększa-

jących sztywność tętnic i obciążenie mięśnia sercowego. Iloczyn wapniowo-fosforanowy utrzymujący się powyżej 72 mg²/dl² wiąże się z 34% wzrostem ryzyka zgonu oraz występowaniem zwapnień pozaszkieletowych. Dziesięciopunktowy (ponad wartość 72mg²/dl²) wzrost iloczynu CaxP powoduje wzrost ryzyka o kolejne 11% [2].

WNP jest główną przyczyną zaburzeń mineralno-kostnych, zwanych dawniej osteodystrofią nerkową spowodowanych m. in. wtórnym do wysokiego stężenia PTH wysokim obrotem kostnym. Obecnie termin osteodystrofia nerkowa został zastąpiony nazwą zaburzenia mineralno-kostne towarzyszące przewlekłej chorobie nerek (CKD-MBD – chronic kidney disease - mineral and bone disorder). Terminem tym określa się szereg patologicznych zmian następujących w tkance kostnej. Prawidłowe kości podlegają stałej przebudowie (obrotowi kostnemu) – resorpcji tkanki kostnej przy udziale osteoklastów (komórek kościogubnych) – wielojądrowych komórek zdolnych do demineralizacji i resorbowania organicznej macierzy kostnej, odbudowie macierzy kostnej oraz ponownej mineralizacji macierzy organicznej przez osteoblasty (komórki kościotwórcze) [11]. Obrót kostny podlega złożonej regulacji, w której jedną z głównych ról odgrywa parathormon. Utrzymujące się wysokie stężenie parathormonu jest główną przyczyną osteodystrofii ze zwiększonym obrotem kostnym. Ten typ zmian charakteryzuje się wysoką aktywnością osteoklastów i osteoblastów z jednocześnie obserwowanym mniejszym stopniem uwapniania kości wynikającym z ujemnego bilansu wapniowego w przebiegu PChN. W wyniku słabszej mineralizacji wytrzymałość mechaniczna kości ulega zmniejszeniu [12]. Szacuje się, że ryzyko kompresyjnego złamania kręgu u pacjentów ze stężeniem iPTH powyżej 203 pg/ml jest 1,6 razy wyższe niż w grupie pacjentów hemodializowanych ze stężeniem iPTH mieszczącym się w zakresie 62-202 pg/ml [13].

Przeciwnym biegunem zmian wynikających ze zmienionego obrotu kostnego jest adynamiczna choroba kości i osteomalacja. Adynamiczna choroba kości charakteryzuje się ona spowolnieniem resorpcji i odbudowy kości ze zmniejszeniem aktywności osteoklastów i osteoblastów, wytwarzania kolagenu przez osteoblasty oraz upośledzeniem mineralizacji wytworzonego przez osteoblasty osteoidu. Zwykle przyczyną występowania adynamicznej choroby kości jest zbyt małe stężenie parathormonu wynikające z intensywnego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc lub stosowania związków glinu jako leków wiążących fosforany [14]. Osteomalacja jest metaboliczną chorobą kości polegającą na niedostatecznej mineralizacji w nowo tworzonej macierzy kostnej. Najczęstszą przyczyną osteomalacji jest niedobór witaminy D [15]. Zgodnie z wytycznymi NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) obecnie wyróżnia się sześć form zaburzeń w obrębie tkanki kostnej związanych z przebiegiem PChN. Obok wyżej opisanych osteodystrofii ze zwiększonym obrotem kostnym, adynamicznej choroby kości oraz osteomalacji wyróżnia się postać

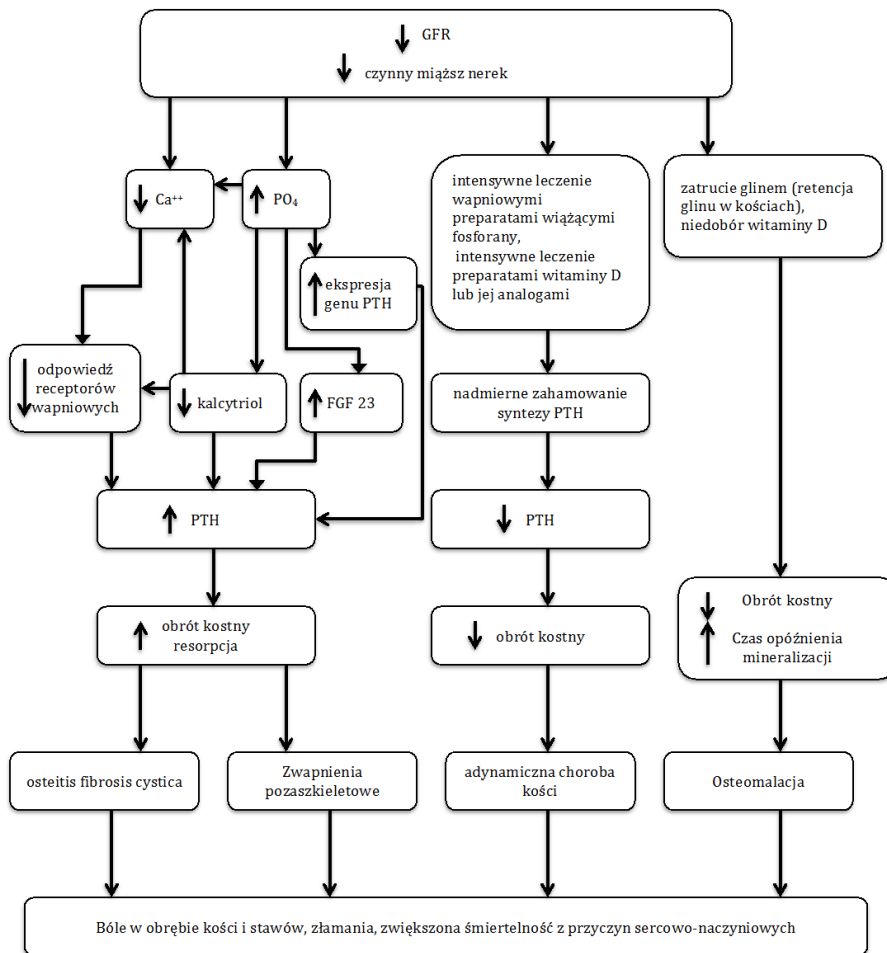
mieszana, charakteryzująca się wysokim obrotem kostnym z upośledzoną mineralizacją, amyloidozę β_2 -mikroglobulinową oraz osteopatię glinową [14].

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc

Najbardziej skuteczną metodą leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc jako konsekwencji postępującej przewlekłej choroby nerek jest przeszczepienie nerki we wczesnym etapie PChN, jeszcze przed rozpoczęciem dializoterapii (przeszczep wyprzedzający, PET, pre-emptive transplantation) – zwykle udane przeszczepienie na tym etapie usuwa większość przyczyn nadmiernej syntezy i sekrecji parathormonu. U pacjentów z długoletnią historią PChN i dializoterapii, również po przeszczepieniu nerki, może występować trzeciorzędowa (autonomiczna/przetrwiała) nadczynność przytarczyc (TNP) charakteryzująca się podwyższonym stężeniem PTH wraz z podwyższonym stężeniem wapnia w surowicy oraz obniżonym stężeniem fosforanów [1]. Przeszczepienie nerki jest jednak metodą ograniczoną do niewielkiej grupy pacjentów (w Polsce wykonuje się około 1000 przeszczepień nerki rocznie – w 2015 roku wykonano 1059 przeszczepień nerki i nerki z trzustką) [17].

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc można podzielić na trzy etapy – celem pierwszego z nich powinna być optymalizacja stężenia wapnia i fosforu w surowicy odpowiadająca poszczególnym stadium zaawansowania PChN. Stosowanie odpowiednich restrykcji żywieniowych oraz włączenie leków wiążących fosforany pozwala na osiągnięcie tego stanu zwłaszcza w początkowych stadiach rozwoju PChN [2].

Wszyscy pacjenci z PChN, nawet w początkowym stadium choroby powinni stosować właściwą dietę, pozwalającą dostarczyć odpowiednią, zależnie od stanu odżywienia, wieku, płci, aktywności fizycznej i stanu zdrowia, ilość energii oraz składników odżywczych zapobiegających rozwojowi niedożywienia białkowo-kalorycznego. Jednocześnie dieta powinna ograniczać podaż fosforanów i sodu, będąc jednocześnie bogatą w wapń, żelazo i potas (szczególnie w początkowych stadiach PChN) [18]. Dieta uboga w fosforany powinna opierać się na ograniczeniu lub usunięciu z diety produktów mlecznych, rybnych, podrobów, płatków zbożowych, suchych nasion roślin strączkowych, jajek, piwa, napojów gazowanych [19]. Właściwie ustalona dieta pozwala na utrzymanie właściwego stanu gospodarki wapniowo-fosforanowej, której zaburzenia są czynnikiem rozwoju WNP. Dodatkowo, redukcję stężenia fosforanów w surowicy uzyskuje się poprzez włączenie do leczenia preparatów wiążących fosforany. Najczęstszym postępowaniem w Polsce jest stosowanie wapniowych preparatów wiążących fosforany (w postaci octanu lub węglanu wapnia). Niewapniowe preparaty, takie jak chlorowodorek czy węgiel sevelameru lub węgiel lantanu przepisywane są znacznie rzadziej ze względu na ich wysoką cenę i możliwości finansowe pacjentów. Żaden z preparatów wiążących fosforany nie został dotychczas wpisany przez Ministra



Rycina 1

Patofizjologia CKD-MBD.

Patophysiology of CKD-MBD.

źródło: opracowanie własne na podstawie Chauhan V., Kelepouris E., Chauhan N., Vaid M. [16].

Zdrowia do wykazu wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [20].

Celem drugiego etapu leczenia WNP jest kontrola stężenia PTH i witaminy D przy pomocy kalcyminetyków i/lub aktywnej witaminy D lub jej analogów. Trzeci etap polega na modyfikacji dawek i zestawu stosowanych leków w celu uzyskania docelowych wartości stężeń wapnia, fosforanów i PTH zalecanych przez KDOQI [2].

Stosowanie witaminy D jest jednym z najstarszych sposobów postępowania w leczeniu WNP. Witamina D jest rozpuszczalną w tłuszczach pochodną cholesterolu, występującą w dwóch formach – występującego w organizmach roślinnych ergokalcyferolu (witamina D₂) i występującego w organizmach zwierzęcych cholekalcyferolu (witamina D₃). Obie formy różnią się budową łańcucha bocznego. Prewitaminę D₃ stanowi powstający z cholesterolu 7-dehydrocholesterol, którego odpowiednikiem w organizmach roślinnych jest ergosterol. Głównymi źródłami witaminy D są skórna synteza z cholesterolu pod wpływem promieniowania UVB (290-315 nm) oraz produkty żywnościowe. Syntetyzowana w skórze lub wchłaniana z przewodu pokarmowego witamina D ulega dwukrotnej hydroksylacji – w wątrobie, pod wpływem 25-hydroksylazy przekształcana jest do 25-hydroksywitaminy D a następnie pod wpływem 1-ahydroksyla-

zy do 1,25 dihydroksywitaminy D – kalcytriolu. Hydroksylacja w pozycji 1 α ma miejsce głównie w nerkach, ale obecność 1-ahydroksylazy zaobserwowano również w innych tkankach np. w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, gruczołach sutkowych, jelicie grubym [21]. Głównymi przyczynami niedoboru witaminy D u pacjentów z PChN jest zaburzenie syntezy (hydroksylacji) aktywnych postaci tej witaminy w nerkach, restrykcje dietetyczne oraz ograniczenie ekspozycji na promieniowanie słoneczne. W pierwszej linii leczenia WNP stosuje się najczęściej doustną postać 1-alkalcydolu (alfakalcydol). Możliwe też jest stosowanie doustnej formy 1,25-(OH)₂-D (kalcytriolu). W Europie popularniejsze jest stosowanie alfaalkalcydolu, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych bardziej powszechny jest kalcytriol. Niewielka liczba publikacji odnosi się do różnic pomiędzy tymi preparatami. Zwraca się w nich jednak uwagę, że oba preparaty podane w jednakowej dawce w tym samym stopniu pobudzają wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. Oba analogi mają podobny, hamujący wpływ na stężenie PTH, choć niektóre prace wskazują na wyższą skuteczność kalcytriolu. Analiza farmakokinetyki obu analogów wskazuje znacząco niższe stężenie maksymalne i mniejsze pole pod krzywą (AUC) w przypadku podawania doustnie alfaalkalcydolu w porównaniu z podawanym doustnie kalcytriolem. Niejasne są jednak konsekwencje

terapeutyczne tych ustaleń [22]. Stosowanie doustne alfakalcydolu w dawce 0,25-1mcg na dobę jest ugruntowaną praktyką kliniczną leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc w początkowych stadiach choroby. Niemniej udowodniono zostało, że zarówno alfakalcydol jak i kalcetriol wykazują działanie kalcemiczne i mogą doprowadzić do niekontrolowanego wzrostu stężenia wapnia. Aktywne postaci witaminy D zwiększają wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego poprzez aktywację receptorów witaminy D zlokalizowanych na komórkach jelit. Jednocześnie nadmiar aktywnej witaminy D zwiększa mobilizację wapnia z kości. Te działania niepożądane zostały znacznie ograniczone w przypadku syntetycznych analogów witaminy D, które selektywnie pobudzają VDR w przytarczycach, nie łącząc się jednocześnie z receptorami witaminy D na komórkach jelit. W Polsce dostępne są preparaty parykalcytolu – syntetycznego analogu kalcetriolu wykazującego aktywność biologiczną witaminy D. Parykalcytol obok selektywnego pobudzenia VDR na komórkach przytarczyc aktywuje również receptory wapniowe. Mechanizm ten pozwala na zmniejszenie stężenia PTH i zahamowanie proliferacji komórek przytarczyc poprzez zmniejszenie syntezy i wydzielania PTH. Parykalcytol może jednocześnie, działając bezpośrednio na komórki kości, utrzymywać objętość kości i zwiększać powierzchnię podlegającą mineralizacji [23]. Parykalcytol dostępny jest zarówno w postaci doustnych kapsułek miękkiach zawierających 1 lub 2 mcg parykalcytolu oraz roztworów do wstrzykiwań zawierających 2 lub 5 mcg parykalcytolu. Decyzją Ministra Zdrowia dożylna postać parykalcytolu w fiolkach po 5 mcg (Paricalcitol Fresenius/Fresenius Medical Care Nephrologica) została wpisana do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i jest wydawana bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie parykalcytolem wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów hemodializowanych”. Zgodnie z opisem programu, do leczenia parykalcytolem mogą być włączeni pacjenci u których stężenie iPTH przekracza 500 pg/ml, u których standardowe leczenie alfakalcydolem i preparatami wiążącymi fosforany nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Zakończenie leczenia – wyłączenie z programu lekowego powinno nastąpić, zgodnie z opisem programu, w przypadku osiągnięcia przez pacjenta właściwych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz stężenia iPTH [24]. Parykalcytol podaje się dożylnie do linii krwi w dowolnym momencie podczas zabiegu hemodializy. Dawkę początkową oblicza się na podstawie stężenia iPTH, dzieląc stężenie iPTH wyrażone w pg/ml przez 80. Dawka początkowa powinna być następnie dostosowywana na podstawie aktualnych, wykonywanych raz w miesiącu badań stężenia parathormonu. Jednorazowa bezpieczna dożylna dawka parykalcytolu wynosi maksymalnie 40 mcg [23]. Również doustna postać parykalcytolu wydawana jest przez apteki otwarte na podstawie recepty z 30% odpłatnością [20].

Skuteczność parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc została udokumentowana w szeregu badań klinicznych i obserwacyjnych. Badania wykazały znamiennej statystycznie redukcję stężenia iPTH [25-33].

W badaniu Biggar 2014 analizowano również odsetek chorych, u których, na skutek leczenia, stężenie iPTH mieściło się w przedziałach określonych w rekomendacjach KDOQI (iPTH w zakresie od 150 do 300 pg/ml). Spośród pacjentów włączonych do badania odsetek pacjentów, u których stężenie iPTH zawierało się w zakresie zalecanym w KDOQI, wzrósł z 9,7% na początku leczenia do 37% po pięciu miesiącach stosowania parykalcytolu. Po sześciu miesiącach badania u 27,2% pacjentów stężenie iPTH mieściło się w zalecanym zakresie (150-300 pg/ml), a u 44% pacjentów stężenie iPTH wynosiło mniej niż 300 pg/ml [25].

Zmiana stężenia wapnia podczas leczenia parykalcytolem była m.in. przedmiotem analizy w szeregu badań [25, 26, 29, 32, 33]. Badania Fernstroma oraz Izquierdo 2012

wskazały na statystycznie istotny wzrost tego parametru podczas 3 i 6-miesięcznej obserwacji [26, 29]. Wzrost stężenia wapnia wskazywany był również w badaniach Biggara, Linberga oraz Llach'a. Autorzy tych prac nie przedstawili jednak danych dotyczących istotności statystycznej uzyskanych wyników [25,32,33].

Podczas badania Izquierdo wykazano statystycznie istotny wzrost stężenia fosforu podczas 3-miesięcznej obserwacji [26]. Podobnie, w innych badaniach, autorzy wskazali na wzrost stężenia fosforu podczas 6, 12 i 13 miesięcy obserwacji [32,33]. Nie zostały jednak przedstawione dane na temat istotności statystycznej wyników. Natomiast Biggar, Fernstrom i Tombul nie odnotowali statystycznie istotnej zmiany stężenia fosforu podczas 6 i 12 miesięcy obserwacji [25,27,29].

Fernstrom, Tonbul i Llach nie wykazali istotnej statystycznie zmiany ilości wapniowo-fosforanowego [27,29,33]. W badaniu Lindberga został zaobserwowany wzrost tego parametru, jednak autorzy nie przedstawili danych dotyczących istotności

Tabela I

Zmiana stężenia iPTH na podstawie badań [25, 26, 27, 29, 32, 33].

iPTH level change based on studies [25, 26, 27, 29, 32, 33].

badanie	N	okres obserwacji	początkowe stężenie PTH [pg/ml]	końcowe stężenie PTH [pg/ml]
Llach 2001	37	12 miesięcy	901,0	184,3
Lindberg 2001	67	13 miesięcy	668,4	259,1
Fernstrom 2011	72	6 miesięcy	507,0	283,0
Tonbul 2012	43	12 miesięcy	747,9	307,3
Izquierdo 2012	19	3 miesiące	441,0	205,0
Biggar 2014	1308	6 miesięcy	519,9	264,0

Źródło: opracowanie własne

Tabela II

Zmiana stężenia wapnia w surowicy na podstawie badań [25-27, 29, 32, 33].

Serum calcium change based on studies [25-27, 29, 32, 33].

badanie	n	okres obserwacji	początkowe średnie stężenie wapnia [mg/dl]	końcowe średnie stężenie wapnia [mg/dl]
Llach 2001	37	12 miesięcy	9,40	9,84
Lindberg 2001	67	13 miesięcy	8,88	9,62
Fernstrom 2011	72	6 miesięcy	9,80	10,28
Tonbul 2012	43	12 miesięcy	8,90	9,40
Izquierdo 2012	19	3 miesiące	8,59	9,44
Biggar 2014	1308	6 miesięcy	9,08	9,40

Źródło: opracowanie własne

Tabela III

Zmiana stężenia fosforu w surowicy na podstawie badań [25-27, 29, 32, 33].

Serum phosphorus change based on studies [25-27, 29, 32, 33].

badanie	n	okres obserwacji	początkowe średnie stężenie fosforu [mg/dl]	końcowe średnie stężenie fosforu [mg/dl]
Llach 2001	37	12 miesięcy	6,10	5,73
Lindberg 2001	67	13 miesięcy	5,52	6,08
Fernstrom 2011	72	6 miesięcy	5,45	5,11
Tonbul 2012	43	12 miesięcy	4,60	4,50
Izquierdo 2012	19	3 miesiące	4,25	4,81
Biggar 2014	1308	6 miesięcy	5,94	5,91

Źródło: opracowanie własne

statystycznej [32].

W omawianych badaniach oceniany również był profil bezpieczeństwa leku. W badaniu Biggar'a zaobserwowano w obserwowanej przez 6 miesięcy populacji 1308 pacjentów – 71 zgonów (5,4%), a działania niepożądane odnotowano u 167 (12,8%) chorych. Działania niepożądane określone przez badaczy jako ciężkie wystąpiły u 56 (4,3%) pacjentów. Jedynymi działaniami niepożądanymi, których częstość występowania przekroczyła 1% badanej populacji były hiperkalcemia (2,2%) oraz pogorszenie hiperfosfatemii (2,5%). Częstość zdarzeń niepożądanych odnotowanych przez autorów w badaniu wynosiła 21,1%, przy czym zdarzenia niepożądane określone przez badaczy jako ciężkie wystąpiły u 11,8% pacjentów. Jako najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane autorzy uznali hospitalizacje (8,4%), przeszczep nerki (0,8%) i posocznicę (0,7%) [25]. Fernstrom, w swoim badaniu nie odnotowano żadnych działań niepożądanych w czasie 6 miesięcznej obserwacji populacji 92 pacjentów. Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły w 6-miesięcznym okresie obserwacji były hospitalizacje z różnych przyczyn (45,0%) oraz posocznica (5,4%). Autorzy badania wymienili również ciężkie zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem takie jak splątanie (1,1%) oraz hiperkalcemia (1,1%) [29]. W badaniu Lindberga, w czasie 13-miesięcznego okresu obserwacji, u 26,2% chorych odnotowane zostały działania niepożądane o prawdopodobnym, możliwym lub pewnym związku z prowadzoną terapią [32].

Na podstawie przedstawionych badań można stwierdzić, że podawany dożylnie parykalcytol skutecznie obniża stężenie PTH u chorych z WNP. Wpływ na stężenie wapnia jest niewielki, choć badacze zwracali uwagę na przypadki hiperkalcemii. Najczęstsze działania niepożądane leku – hiperkalcemia i wpływ na stężenie fosforu w surowicy są również opisane w charakterystyce produktu leczniczego [23].

Alternatywą dla stosowania syntetycznych analogów kalcytriolu jest terapia z użyciem kalcymimetyków, stosunkowo nowych preparatów działających na receptory wapniowe komórek przytarczyc i obniżających „set-point“ CaSR dla wapnia zjonizowanego. Powoduje to bezpośrednio zahamowanie stężenia PTH. Jedynym zarejestrowanym w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc na polskim rynku kalcymimetykiem jest cynakalce (Mimpara/Amgen). Mimpara dostępna jest w postaci doustnych tabletek powlekanych zawierających 20, 30 lub 60 mg cynakalce. Efekt zmniejszenia stężenia PTH jest skorelowany ze stężeniem leku – maksymalne zmniejszenie stężenia PTH obserwuje się po 2-6 godzinach od podania. Następnie stężenie PTH wzrasta wraz ze spadkiem stężenia cynakalce do 12 godzin od przyjęcia dawki. Supresja wydzielania PTH utrzymuje się na względnie stałym poziomie w kolejnych godzinach, aż do podania kolejnej dawki leku Cynakalce powinno podawać się doustnie w 24 godzinnych odstępach w trakcie lub wkrótce po posiłku w dawce początkowej 30 mg. Dawka ta powinna być zwiększana co 2-4 tygodnie

Tabela IV

Częstość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach [25,29].

Adverse events observed in studies [25,29].

badanie	okres obserwacji	n	działania niepożądane ogółem N (%)
Fernstrom 2001	6 miesięcy	1308	167 (12,80)
Biggar 2014	6 miesięcy	92	0 (0,00)

Źródło: opracowanie własne

Tabela V

Zmiana stężenia PTH w badaniach [36-38].

iPTH level change based on studies [36,37,38].

badanie	czas obserwacji	grupa otrzymująca cynakalce			grupa placebo		
		n	Stężenie PTH [pg/ml]		n	Stężenie PTH [pg/ml]	
			początek obserwacji	koniec obserwacji		początek obserwacji	koniec obserwacji
Block 2004	13-26 tygodni	371	643,0	374,0	370	642,0	693,0
Lindberg 2003	18 tygodni	38	632,0	460,0	39	637,0	701,0
Fukagawa 2008	14 tygodni	72	606,5	241,0	71	522,0	544,0

Źródło: opracowanie własne

Tabela VI

Zmiana stężenia wapnia w surowicy na podstawie badań [36-38].

Serum calcium change based on studies [36-38].

badanie	czas obserwacji	grupa otrzymująca cynakalce			grupa placebo		
		n	Stężenie Ca [mg/dl]		n	Stężenie Ca [mg/dl]	
			początek obserwacji	koniec obserwacji		początek obserwacji	koniec obserwacji
Block 2004	13-26 tygodni	371	9,9	9,2	370	9,9	9,9
Lindberg 2003	18 tygodni	38	9,7	9,3	39	9,7	9,7
Fukagawa 2008	14 tygodni	72	10,2	9,3	71	10,2	10,2

Źródło: opracowanie własne

do osiągnięcia dawki maksymalnej 180 g/ dobę. Zarówno w przypadku stosowania parykalcytolu jak i cynakalce konieczne jest monitorowanie stężenia parathormonu oraz stężenia wapnia. Monitorowanie stężenia PTH jest szczególnie istotne w okresie ustalania dawki leku – w początkowej fazie leczenia stężenie PTH powinno być sprawdzane nawet co 1-4 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego wystarczające jest sprawdzanie stężenia PTH w odstępach 2-3 miesięcznych [34].

Podobnie jak dożylna postać parykalcytolu, leczenie cynakalce jest finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z programu lekowego są identyczne jak w przypadku programu leczenia parykalceolem [24].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cynakalce był przedmiotem szeregu badań i publikacji [35-38]. Przeprowadzone na dużej grupie pacjentów badanie Block'a wykazało istotne statystycznie zmniejszenie stężenia PTH w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w czasie 13-26 tygodniowej obserwacji. Średnie stężenie parathormonu w grupie leczonej cynakalce zmniejszyło się średnio o około 40% i zmiana była istotna statystycznie, podczas gdy w tym samym czasie obserwacji w grupie otrzymującej placebo stężenie PTH wzrosło około 23% [37].

Lindberg stwierdził znamienne statystycznie zmniejszenie średniego stężenia PTH o 26% w grupie otrzymującej cynakalce w czasie 18 tygodni obserwacji, tymczasem w grupie otrzymującej placebo nastąpił 22% wzrost stężenia PTH. Różnice stężenia PTH pomiędzy grupami były istotne statystycznie [36]. Również Fukagawa, w swoim badaniu obserwował istotne statystycznie zmniejszenie stężenia PTH w grupie otrzymującej cynakalce (średnio 54,4% w czasie 14 tygodniowej obserwacji) przy nieznacznym wzroście stężenia tego hormonu w grupie placebo [38].

Cynakalce znacząco wpływa na stężenie wapnia i fosforanów. W badaniu Block'a zaobserwowano zmniejszenie stężenia wapnia w grupie leczonej cynakalce (średnio o 6,8%). U pacjentów otrzymujących cynakalce w badaniu Lindberga stężenie wapnia w surowicy zmniejszyło się średnio o 4,7%. Podobnie Fukagawa zaobserwował zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy u pacjentów leczonych cynakalce (średnie stężenie wapnia na początku leczenia 10,22 mg/dl na końcu okresu obserwacji 9,29 mg/dl). Autorzy nie odnotowali znaczących zmian stężenia wapnia w grupach otrzymujących placebo [36-38].

Stężenie fosforu w surowicy również uległo zmniejszeniu w grupach leczonych cynakalce. Block odnotował obniżenie stężenia fosforu o 8,4%, w badaniu Lind-

berga redukcja stężenia fosforu wynosiła średnio 7,5%, a w badaniu Fukagawy 2008 średnie stężenie fosforu uległo w trakcie obserwacji redukcji z 6,18 mg/dl do 5,55 mg/dl. W grupach otrzymujących placebo stężenie fosforu w surowicy nie uległo znaczącym zmianom [36-38].

Cynakalce jest lekiem skutecznie obniżającym stężenie parathormonu u pacjentów z WNP. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymienianymi przez badaczy są nudności i wymioty, bóle brzucha i mięśni. Cynakalce zmniejsza również stężenie wapnia w surowicy, niekiedy prowadząc do hipokalcemii. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego mogą prowadzić do rezygnacji z przyjmowania leku przez pacjentów i stanowić jedną z przyczyn niepowodzenia w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc cynakalcetem. Analiza przestrzegania zaleceń terapeutycznych leczenia WNP cynakalcetem u chorych przewlekle hemodializowanych wykazała niski, 57% odsetek pacjentów współpracujących zgodnie z oczekiwaniami lekarzy [39].

W badaniu randomizowanym IMPACT SHTP poddano porównaniu parykalcytolu względem cynakalcetu pod kątem redukcji stężenia PTH, zmian stężeń wapnia i fosforu, zmian iloczynu wapniowo-fosforanowego, fosfatazy alkalicznej oraz FGF-23. W przypadku redukcji stężenia PTH parykalcytol okazał się bardziej skuteczny od cynakalcetu w 28-tygodniowym okresie obserwacji. Średnia redukcja stężenia parathormonu była znacznie większa w przypadku stosowania parykalcytolu (-266,69 vs. 69,91), jak również odsetki pacjentów w grupach pacjentów, którzy osiągnęli stężenie iPTH w przedziale 150-300 pg/ml oraz u których redukcja PTH wyniosła co najmniej 30% lub 50% były statystycznie istotnie wyższe w grupie pacjentów otrzymujących dożylnie parykalcytol [40-42].

W badaniu IMPACT SHTP sprawdzano również zmianę stężenia wapnia skorygowanego w czasie 28-tygodniowej obserwacji. Wyniki wskazały na istotnie wyższy wzrost stężenia wapnia skorygowanego u pacjentów otrzymujących parykalcytol. Oceniano również częstość występowania hipokalcemii i hiperkalcemii w obu grupach pacjentów. Częstość występowania hipokalcemii była istotnie wyższa w przypadku stosowania cynakalcetu, natomiast hiperkalcemia występowała częściej w grupie pacjentów leczonych parykalcytolem, choć ta różnica nie była istotna statystycznie [40].

Ocena średniej zmiany stężenia fosforu w surowicy w czasie 28-tygodniowej obserwacji nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymującą parykalcytol a grupą pacjentów leczoną cynakalcetem [40].

Analiza zmiany iloczynu wapniowo-fosforanowego wykazała istotną statystycznie przewagę cynakalcetu nad parykalcytolem podawanym dożylnie [41]. Natomiast ocena zmiany stężenia fosfatazy alkalicznej wskazała na istotną statystycznie przewagę na korzyść parykalcytolu [46]. Autorzy badania IMPACT SHTP ocenili również zmianę stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23). W grupie leczonej parykalcytolem został odnotowany wzrost stężenia tego

Tabela VII

Zmiana stężenia fosforu w surowicy na podstawie badań [36-38].

Serum phosphorus change based on studies [36-38].

badanie	czas obserwacji	grupa otrzymująca cynakalce			grupa placebo		
		n	Stężenie P [mg/dl]		n	Stężenie P [mg/dl]	
			początek obserwacji	koniec obserwacji		początek obserwacji	koniec obserwacji
Block 2004	13-26 tygodni	371	6,2	5,6	370	6,2	6,0
Lindberg 2003	18 tygodni	38	5,6	5,2	39	6,3	6,9
Fukagawa 2008	14 tygodni	72	6,2	5,6	71	6,1	6,1

Źródło: opracowanie własne

Tabela VIII

Zmiana stężenia PTH w 28-tygodniowym okresie obserwacji na podstawie badania IMPACT SHTP [40].

iPTH level change in 28-week observation based on the IMPACT SHTP study [40].

parykalcytol i.v.		cynakalce p.o.		różnica średnich	IS
n	średnia	n	średnia		
60	-244,2	60	-78,4	-165,8	tak

Źródło: opracowanie własne

Tabela IX

Liczba chorych ze stężeniem iPTH w przedziale 150-300 pg/ml oraz chorych, u których wystąpiła redukcja stężenia o co najmniej 30% lub 50% w czasie od 21-28 tygodnia obserwacji na podstawie badania IMPACT SHTP [40].

The number of patients with iPTH level 150-300 pg/ml and with 30-50% iPTH reduction during 21-28-week observation based on the IMPACT SHTP study [40].

punkt końcowy	parykalcytol i.v.		cynakalce p.o.		IS
	N	n (%)	N	N (%)	
iPTH w zakresie 150-300 pg/ml	52	30 (57,7)	49	16 (32,7)	tak
redukcja iPTH \geq 30%	52	44 (84,6)	49	24 (49,0)	tak
redukcja iPTH \geq 50%	52	34 (65,4)	49	11 (22,4)	tak

Źródło: opracowanie własne

Tabela X

Zmiana stężenia wapnia skorygowanego w czasie 28-tygodniowej obserwacji na podstawie badania IMPACT SHTP [40].

Corrected calcium level change during 28-week observation based on the IMPACT SHTP study [40].

parykalcytol i.v.		cynakalce p.o.		różnica średnich	IS
n	średnia	n	średnia		
60	0,5	61	-0,7	1,2	tak

Źródło: opracowanie własne

Tabela XI

Częstość występowania hipokalcemii i hiperkalcemii w czasie 21-28 tygodni obserwacji na podstawie badania IMPACT SHTP [41].

The incidence of hypocalcemia and hypercalcemia during 21-280-week observation based on the IMPACT SHTP study [41].

punkt końcowy	parykalcytol i.v. (n=52) N (%)	cynakalce p.o. (n=49) N (%)
hipokalcemia	0 (0,0)	23 (46,9)
hiperkalcemia	4 (7,7)	0 (0,0)

Źródło: opracowanie własne

Tabela XII

Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 28-tygodniowej obserwacji na podstawie badania IMPACT SHTP [40].

The mean serum phosphorus level change during 28-week observation based on the IMPACT SHTP study [40].

parykalcytol i.v.		cynakalce p.o.		różnica średnich	IS
n	średnia	n	średnia		
60	0,2	60	-0,2	0,4	nie

Źródło: opracowanie własne

białka, w grupie pacjentów otrzymujących cynakalcet badacze obserwowali spadek stężenia FGF-23. Różnica średniej zmiany pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p < 0,001$) [41].

W badaniu IMPACT SHTP ocenie podlegał również profil bezpieczeństwa obu preparatów. Ocenie podlegały takie punkty końcowe jak częstość występowania zgonów oraz częstość występowania działań niepożądanych (zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poważne zaburzenia serca) [40].

W żadnym z analizowanych punktów końcowych badacze nie zaobserwowali istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leczonymi cynakalcetem i parykalcytalem. Jedynie istotne statystycznie różnice wystąpiły w przypadku hiperkalcemii (znacząco częściej występująca w grupie pacjentów otrzymujących parykalcytol) oraz hipokalcemii (istotnie częstsza w grupie pacjentów leczonych cynakalcetem) [40].

Analiza wyników badania IMPACT SHTP wskazuje na wyższą klinicznie skuteczność parykalcytolu podawanego dożylnie w porównaniu z doustnym cynakalcetem. Oba preparaty charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, przy czym częstość występowania hipokalcemii jest znacząco wyższa w przypadku stosowania cynakalcetu. Decydując się na wybór jednej z tych dwóch opcji terapeutycznych należy brać pod uwagę stan gospodarki wapniowo-fosforanowej pacjentów, a szczególnie stężenie wapnia w surowicy. W niektórych przypadkach korzystne może być stosowanie obu preparatów łącznie.

W przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego z użyciem preparatów witaminy D lub jej syntetycznych analogów oraz kalcymimetyku podawanego samodzielnie lub łącznie z preparatami witaminy D lub jej analogami, jedyną opcją terapeutyczną pozostaje całkowite lub częściowe chirurgiczne usunięcie przytarczyc. Wskazaniem do totalnej lub subtotalnej paratyreoidektomii są oporna na leczenie zachowawcze i zaawansowana nadczynność przytarczyc ze stężeniem iPTH utrzymującym się powyżej 800 pg/ml i podwyższonym stężeniem wapnia i fosforanów we krwi z występującymi zwapnieniami pozakostnymi, uporczywym świądem i miopatią. Paratyreoidektomia wykonywana jest u około 4% pacjentów dializowanych. Dawniej alternatywną, a mniej inwazyjną metodą było przeszczepienie ostrykiwanego przytarczyc alkoholem metylowym. Metoda ta, ze względu na brak przełamujących dowodów skuteczności jest obecnie niezalecana [43].

Piśmiennictwo

1. Pietkiewicz M, Nienartowicz F, Sokolewska-Dąbek D, Zaleska-Dorobisz U, Gamian A, Pietkiewicz J: Nadczynność przytarczyc: podstawy molekularne, diagnostyka i możliwości terapeutyczne. *Post Hig Med Dosw.* 2010; 64: 555-567.
2. Saliba W, El-Haddad B: Secondary hyperparathyroidism. *Pathophysiology and treatment.* *JABFM.* 2009; 22: 574-581.
3. Nowicki M: Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. *Forum Nefrol.* 2009; 2: 222-226.
4. Kokot F, Franek E: Postępy w badaniach nad go-

spodarką wapniowo-fosforanową część 1. *Post Nauk Med.* 2007; 5: 168-164.

5. Czupryniak A, Nowicki M: Współczesne sposoby zapobiegania i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Endokr Pol.* 2003; 54: 195-202.
6. Kokot F, Hyla-Klekot L: Optymalne stężenie parathormonu i witaminy D u chorych z przewlekłą chorobą nerek – dlaczego są przedmiotem kontrowersji. *Nefrol Dial Pol.* 2011; 15: 184-188.
7. Witkowska-Śędek F, Kądziela K, Miszkurka G, Pyrzak B: Czynniki wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) – nowy ważny czynnik w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. *Post Nauk Med.* 2014; 22: 14-18.
8. Karwacki JH, Skalski A, Nawrot I, Rzeszutko M, Nienartowicz E: Analiza wyników badań histopatologicznych usuniętych gruczołów przytarczycowych u pacjentów operowanych z powodu wtórnej nadczynności przytarczyc. *ADV Clin Exp Med.* 2005; 14: 217-223.
9. Piechota W: Oznaczanie parathormonu testami 3 generacji, PTH (1-84) 3 gen., u chorych z przewlekłą chorobą nerek. *LabForum.* 2014; 59: 3-5.
10. Niececki M, Cacko M, Królicki L: The role of ultrasound and nuclear medicine methods in preoperative diagnostics of primary hyperparathyroidism. *J Ultrason.* 2015; 15: 398-409.
11. Włodarski K: Budowa i czynności tkanki kostnej. *Czas Stomat;* 2009; 62: 282-292.
12. Chudek J, Czerwieńska B, Więcek A: Zaburzenia mineralne i kostne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – patofizjologia i leczenie. *Nefrol Dial Pol.* 2008; 12: 47-52.
13. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 287-293.
14. Myśliwiec M: Adynamiczna choroba kości – definicja i leczenie. *Postępy w nefrologii i Naciśnieniu Tętniczym.* 2009; 8: 99-102.
15. Zwolakiewicz A, Sulencka-Kaatz A, Orłowicz M, Jeka S: Osteomalacja u 41-letniej chorej w przebiegu ciężkiego niedoboru witaminy D z wtórną nadczynnością przytarczyc. *Reumatologia* 2013; 51: 467-470.
16. Chauhan V, Kelepouris E, Chauhan N, Vaid M: Current Concepts and Management Strategies in Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder. *South Med J.* 2012; 105: 479-485.
17. Poltransplant. *Statystyka* 2015. http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2015.html (data wejścia: 15.04.2016).
18. Pałubicka K, Kaczkan M, Rutkowski B, Małgorzewicz S: Edukacja żywieniowa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego. *Forum Nefrol.* 2011; 4: 306-312.
19. Rutkowski B, Małgorzewicz S, Łysiak-Szydłowska W, Grupa Ekspertów: Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol.* 2010; 3: 138-142.
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 maja 2016 r. *Dz Urz Min Zdr.* 2016; poz. 48.
21. Kaszuba A, Kwieciński J, Korzeniowska K: Rola witaminy D w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych. *Farm Wspol.* 2015; 8: 29-35.
22. Brandt L: 1 α (OH)D₃ – one alpha hydroxycholecalciferol – an active vitamin D analog. Clinical studies on prophylactic and treatment of secondary hyperparathyroidism in uremic patients on chronic dialysis. *Dan Med Bull.* 2008; 55: 182-210.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius.
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 maja 2016 r. *Dz Urz Min Zdr.* 2016; poz. 48; zał. B.69.
25. Biggar P, Kovarik J, Klausner-Braun R, Graf H, Muller HW. et al: Paricalcitol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. A German-Austrian, single-arm, open-labeled, prospective, noninterventional, observational study. *Nephron*

– *Clinical Practice.* 2014; 126: 39-50.

26. Izquierdo MJ, Cavia M, Muniz P, de Francisco Angel LM, Arias M. et al: Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2012; 27: 159.
27. Tonbul HZ, Solak Y, Atalay H, Turkmen K, Altintepe L: Efficacy and tolerability of intravenous paricalcitol in calcitriol-resistant hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. 12-month prospective study. *Renal Fail.* 2012; 34: 297-303.
28. Vulpio C, Maresca G, Distasio E, Cacaci S, Panocchia N. et al: Switch from calcitriol to paricalcitol in secondary parathyroidism of hemodialysis patients. Responsiveness is related to parathyroid gland size. *Hemodial Int.* 2011; 15: 69-78.
29. Fernstrom A, Gjaever J, Granroth B, Hylander B, Jensen G. et al: Achievement of recommended treatment targets for bone and mineral metabolism in hemodialysis patients using paricalcitol. An observational study. *Scand J Urol Nephrol.* 2011; 45: 196-205.
30. Mittman N, Khanna R, Rani S, Chattopadhyay J, Avram M: Paricalcitol therapy for secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance hemodialysis previously treated with calcitriol. A single cross-over study. *Kidney Int.* 2006; 70: 64-67.
31. Mittman N, Desiraju B, Meyer K B, Chattopadhyay J, Avram M M: Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center cross-over study. *Kidney Int.* 2010; 78: 33-36.
32. Lindberg J, Martin KJ, Gonzalez EA, Acchiardo SR, Valdin JR, Soltanek C: A long-term multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2001; 56: 315-323.
33. Llach F, Yudd M: Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2001; 56: 315-323.
34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mimpara.
35. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA. et al: The calcimimetic agent AMG073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary parathyroidism. *JASN.* 2002; 13: 1017-1024.
36. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, Sprague SM. et al: The calcimimetic AMG073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003; 63: 248-254.
37. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM. et al: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1516-1525.
38. Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y. et al: Cinacalcet (KRN493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 328-335.
39. Zwiech R, Chrul S: Ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc cynakalcetem u chorych przewlekłe hemodializowanych. *Nefrol Dial Pol.* 2012; 16: 120-124.
40. Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A. et al: Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT-sHTP study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1942-1949.
41. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amhadi M, Cozzolino M. et al: Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. Results of the IMPACT-sHTP study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3270-3278.
42. Cozzolino M, Ketteler M, Martin KJ, Sharma A, Goldsmith D, Khan S: Paricalcitol or cinacalcet centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis. Results of the IMPACT-sHTP study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 899-905.
43. Myśliwiec M: Postępy w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Postępy w nefrologii i naciśnieniu tętniczym.* 2007; 7: 99-102.