

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych w Polsce - *real life scenario*

Wtórna nadczynność przytarczyc [WNP] jest jednym z najczęściej występujących powikłań metabolicznych w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Najpoważniejszymi konsekwencjami związanymi z postępującą WNP są powikłania kostne i powikłania sercowo-naczyniowe. Leczenie WNP powinno prowadzić do stabilizacji parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz redukcji syntezy i sekrecji parathormonu. Celem niniejszego opracowania była analiza aktualnej praktyki klinicznej leczenia WNP w Polsce na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów z dziedziny nefrologii. Kwestionariusz zawierał pytania dotyczące: stężenia PTH, przy którym leczenie WNP powinno być wdrożone, leków stosowanych w leczeniu WNP, zapadalności i chorobowości wśród pacjentów hemodializowanych na wtórną nadczynność przytarczyc oraz liczby pacjentów, u których stężenie PTH wymaga włączenia terapii WNP. Eksperti odpowiedzieli również na pytania dotyczące czasu leczenia i dawkowania syntetycznych analogów witaminy D oraz liczby pacjentów leczonych dotychczas cynalcalcetem w oparciu o dostępny program lekowy. W pierwszej linii leczenia stosowane są środki wiążące fosforany oraz witamina D w postaci 1- α -kalcydolu (alfakalcydol). W przypadku niepowodzenia stosowane mogą być kalcymimetyki (cynalcet-Mimpara/Amgen) lub syntetyczne analogi witaminy D selektywnie aktywujące receptory witaminy D w przytarczycach (parykalcitol). Oba preparaty stosowane w II linii leczenia są refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programów lekowych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 197-200)

Treatment of secondary parathyroidism in hemodialysed patients in Poland- real life scenario

Secondary hyperparathyroidism (sHPT) is one of the common complication of chronic kidney disease (CKD). The most serious complications associated with progressive sHPT are bone and cardiovascular complications. Treatment of sHPT should lead to the stabilization of calcium-phosphate metabolism and synthesis and secretion of parathyroid hormone. The objective of this study was the analysis of the current clinical practice of treatment of sHPT in Poland on the basis of a survey carried out among nephrology experts. The questionnaire included questions regarding the initial serum PTH level, when sHPT treatment should be implemented, drugs usually administered in sHPT therapy, incidence and prevalence of sHPT in dialysed patients. The experts also answered questions about the duration of treatment and dosage of synthetic analogues of vitamin D and the number of patients treated with cinacalcet in the available therapeutic program. In the first line phosphate binders and vitamin D preparations (1- α -calcitriol) are used. In case of failure of this first line therapy calcimimetics (Cinacalcet-Mimpara/Amgen) or synthetic analogs of vitamin D can be used (paricalcitol). Both formulations used in the second-line treatment are reimbursed by the National Health Fund in therapeutic programs.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 197-200)

Wstęp

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) jest jednym z najczęściej występujących powikłań metabolicznych, które są następstwem przewlekłej choroby nerek (PChN) [1]. Występuje ona głównie u pacjentów w stadium 5. PChN, którzy poddawani są przewlekłej dializoterapii ale może pojawić się także we wcześniejszych okresach tego zespołu chorobowego. Cechuje się ona niekontrolowanym wzrostem stężenia parathormonu (PTH), a jej najgroźniejsze następstwa to powikłania kostne i powikłania sercowo-naczyniowe. Te pierwsze,

określone zgodnie z najnowszą klasyfikacją grupy KDIGO (Kidney Disease Improvement Global Outcomes) jako CKD – MBD (chronic kidney disease – metabolic bone disorder) prowadzą do inwalidyzacji i rozwoju przewlekłego zespołu bólowego [2]. Natomiast powikłania sercowo-naczyniowe wiodą wprost do zwiększenia śmiertelności będącej efektem rozwoju zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym powodujących zwiększoną częstość występowania choroby wieńcowej a także niewydolności serca [3-5]. U podłoża rozwoju WNP leżą hiperfosfatemia i hipokalcemia będące z

Jacek ZAWIERUCHA¹
Jolanta MAŁYSZKO²
Magdalena DURLIK³
Kazimierz CIECHANOWSKI⁴
Michał NOWICKI⁵
Andrzej OKO⁶
Bolesław RUTKOWSKI⁷
Tomasz STOMPÓR⁸
Miroslaw KROCZAK⁹
Teresa DRYL-RYDZYŃSKA¹
Tomasz PRYSTACKI⁹
Wojciech MARCINKOWSKI⁹

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

²II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadcisnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii UMB
Kierownik:
prof. Jolanta Małyszko

³Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii WUM
Kierownik:
prof. Magdalena Durlik

⁴Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM
Kierownik:
prof. Kazimierz Ciechanowski

⁵Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek UM w Łodzi
Kierownik:
prof. Michał Nowicki

⁶Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik:
prof. Andrzej Oko

⁷Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Gdańsku
Kierownik:
prof. Alicja Dębska-Ślizień

⁸Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych UWM w Olsztynie
Kierownik:
prof. Tomasz Stompór

⁹Fresenius Nephrocare Polska sp. z o.o.
Dyrektor Generalny:
Teresa Dryl-Rydzyska

Słowa kluczowe:

- wtórna nadczynność przytarczyc
- cynalcet
- parykalcitol
- hemodializa

Key words:

- secondary hyperparathyroidism
- cinacalcet
- paricalcitol
- hemodialysis

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

jednej strony następstwem upośledzenia funkcji wydalniczej nerek, a z drugiej strony niedoborem aktywnej postaci witaminy D. Wiadomo bowiem, że PChN szczególnie w zaawansowanych stadiach prowadzi do upośledzenia produkcji 1,25-hydroksycholekalcyferolu. Krążąca we krwi witamina D jest zarówno pochodzenia egzogenne (ergokalciferol) jak i endogenne (cholekalcyferol). Cholekalcyferol ulega 25-hydroksylacji do 25(OH)D głównie w wątrobie. Następnie 25(OH)D ulega 1 alfa hydroksylacji do 1,25(OH)₂D głównie w nerkach. Jedną z wiodących funkcji 1,25(OH)₂D jest jej wpływ na mineralizację kości. Niedobór tego hormonu powoduje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek osteomalację, zaś nadmiar mobilizację wapnia z kości. 1,25(OH)₂D jest odpowiedzialna za wchłanianie wapnia i fosforanów z przewodu pokarmowego oraz w cewkach nerkowych [5,6].

Dodatkowo należy stwierdzić, że od wielu lat parathormon uważany jest za jedną z podstawowych toksyn mocznicowych biorących aktywny udział w rozwoju szeregu innych powikłań składających się na zespół mocznicowy [6]. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc obejmuje podawanie związków hamujących wchłanianie fosforanów w przewodzie pokarmowym, aktywnych metabolitów witaminy D lub jej analogów, oraz kalcymimetyków. Ponadto ważne jest ograniczenie spożycia produktów bogatych w fosforany (sery, wątróbka i inne). Postępowanie takie ma na celu normalizację stężeń wapnia i fosforanów w surowicy krwi, a co za tym idzie - unormowanie czynności przytarczyc. Zastosowanie aktywnych metabolitów witaminy D jest możliwe dopiero, kiedy stężenie fosforanów w surowicy krwi będzie prawidłowe (osiągnięte poprzez podawanie leków hamujących ich wchłanianie z przewodu pokarmowego), w przeciwnym przypadku dojść może do zwapnień pozakostnych (wytrącania się w tkankach fosforanów wapnia). Dodatkowo, przy stężeniu niższym niż 30 ng/ml zaleca się uzupełnić niedobór witaminy D₃ przez podawanie cholekalcyferolu. Celem pracy było przedstawienie obecnie stosowanego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc w Polsce.

Materiał i metody

Narzędziem badawczym była przygotowana ankieta, której celem była ocena aktualnej praktyki klinicznej stosowanej w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w Polsce. Kwestionariusz zawierał następujące pytania:

- jakie powinno być stężenie iPTH, aby rozpocząć leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w świetle wyników badania IMPACT-SHPT oraz obowiązującego programu lekowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych,
- jakie leki stosowane są w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w Polsce,
- jaka jest zapadalność i chorobowość wśród chorych hemodializowanych w Polsce na wtórną nadczynność przytarczyc oraz ilu pacjentów osiąga stężenie iPTH, stanowiące kryterium włączenia do programu lekowego,
- jak długo i w jakich dawkach powi-

nien był stosowany analog witaminy D u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializoterapii, z wtórną nadczynnością przytarczyc?

Dodatkowo oceniono ile osób brało udział w programie lekowym leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych z zastosowaniem cynakalcetu.

Wyniki

W odpowiedzi na pytanie o stężenie iPTH, przy którym należy rozpocząć leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w świetle wyników badania IMPACT-SHPT oraz obowiązującego programu lekowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych wszyscy wskazali stężenie iPTH powyżej 500 pg/ml.

W Polsce w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc stosuje się wapniowe i bezwapniowe preparaty wiążące fosforany, preparaty witaminy D oraz kalcymimetyki. Zwrócić należy uwagę, że jedynie u niewielkiego odsetka (1-3%) pacjentów stosowane są preparaty wiążące fosforany nie zawierające wapnia (sewelamer, węglan lantanu). Związane jest to głównie z wysoką ceną tych preparatów i brakiem refundacji.

Ponad 90% pacjentów hemodializowanych leczonych jest wapniowymi środkami wiążącymi fosforany, głównie węglanem wapnia, którego koszt, pomimo braku refundacji jest bardziej akceptowalny dla pacjentów. Środki wiążące fosforany stosowane są doustnie w dawkach 1-6 g/dobę węglanu wapnia, 2,4-4,8 g/dobę sewelameru lub 1,5-3,0 g/dobę węglanu lantanu. Większość pacjentów, u których stężenie iPTH utrzymuje się na podwyższonym poziomie otrzymuje doustny alfakalcydol w dawce 0,25-1,0 mcg/dobę. Alfakalcydol stosowany jest u blisko 70% pacjentów (od 60-100% w różnych ośrodkach) w połączeniu ze środkami wiążącymi fosforany jako I linia leczenia. W przypadku niezadowolających efektów tej terapii – utrzymujących się stężenia iPTH powyżej 500 pg/ml i zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej konieczne jest rozważenie zastosowania kalcymimetyku lub selektywnego analogu witaminy D. W Polsce dostępne są preparaty obu grup – cynakalcet (Mimpara/Amgen) oraz parykalcytol (Zemplar/Abbvie, Paricalcitol Teva/Teva, Paricalcitol Fresenius/Fresenius Medical Care Nephrologica). W czasie, gdy prowadzono niniejsze badanie jedynym refundowanym preparatem był cynakalcet. Lek ten stosowany był u około

Tabela I

Opowiedzi na pytania zadane w ankiecie „Aktualna praktyka kliniczna leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych”.

Results of the survey „Current clinical practice of the sHPT treatment in hemodialysed patients”.

pytanie	zakres	średnia
	Kryterium włączenia (stężenie iPTH) do leczenia parykalcytolem	>500 pg/ml
Leki stosowane w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc - odsetek chorych, u których stosuje się lek (substancję czynną)		
1. cynakalcet HCl	30-90%	40%
2. alfakalcydol	60-100%	81,5%
3. leki wiążące fosforany (Ca+/Ca-)	50-100%	87%
Leki stosowane w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc – dawka dobową i droga podania		
1. cynakalcet HCl	30-90 mg p.o.	60 mg p.o.
2. alfakalcydol	0,25-1,0 mcg p.o.	0,5 mcg p.o.
3. leki wiążące fosforany (Ca+/Ca-)		
a. węglan wapnia	1,0-6,0 g p.o.	3 g p.o.
b. sewelamer HCl	0,8-4,8 g p.o.	2,4 g p.o.
c. węglan lantanu	1,5-3,0 g p.o.	3 g p.o.
Leki stosowane w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc – czas trwania terapii		
1. cynakalcet HCl	>3 lata	>3 lata
2. alfakalcydol	>3 lata	>3 lata
3. leki wiążące fosforany (Ca+/Ca-)	>3 lata	>3 lata
Czy parykalcytol byłby alternatywą dla wskazanego leku. Jeśli tak, to u jakiej liczby chorych		
1. cynakalcet HCl	tak (60-90%)	tak (70%)
2. alfakalcydol	nie	nie
3. leki wiążące fosforany (Ca+/Ca-)	nie	nie
Liczba nowodiagnostowanych chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc spełniających kryteria włączenia do leczenia parykalcytolem (iPTH>500 pg/ml)	300-540	378
Liczba chorych ze stężeniem iPTH>500 pg/ml leczonych w Polsce, a tym	7.000-11.230	7.989
a. w pierwszej linii leczenia	100%	100%
b. w drugiej linii leczenia	30-90%	40%
W jakich dawkach i jak długo powinien być podawany parykalcytol u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializacji, u których występuje wtórna nadczynność przytarczyc ze stężeniem iPTH>500 pg/ml	20-30 mcg/tydz. i.v.	25 mcg/tydz. i.v.
	>3 lata	>3 lata

40% (30-90% w różnych ośrodkach) pacjentów hemodializowanych ze współistniejącą wtórną nadczynnością przytarczyc wyrażającą się stężeniem iPTH>500 pg/ml. Średnia dawka cynakalcetu, stosowana u pacjentów hemodializowanych wynosiła od 30 do 90 mg/dobę. Preparaty parykalcytolu nie były osiągalne dla znaczącej grupy pacjentów ze względu na wysoki koszt terapii oraz brak refundacji. Niemniej, zgodnie z wynikami ankiety dla ok. 70% pacjentów (60-90%) parykalcytol byłby alternatywą dla stosowanej strategii. Dawki parykalcytolu podawanego dożylnie, wskazane w odpowiedzi na pytanie ankietowe wynosić powinny 20-30 mcg/tydzień.

Co roku zapadalność na wtórną nadczynność przytarczyc ze stężeniem iPTH ponad 500 pg/ml wynosi blisko 400 osób (300-540) natomiast chorobowość wśród chorych hemodializowanych w Polsce na wtórną nadczynność przytarczyc ze stężeniem iPTH, spełniającym kryterium włączenia do programu lekowego wynosi ok. 8000 osób (7000-11230). Wielkość ta wzrasta wraz ze wzrostem liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5, wymagających leczenia nerkozastępczego. Wyniki badania ankietowego wskazują, że 100% pacjentów ze współistniejącą WNP jest leczonych w kierunku tej choroby, przy czym w około 40% (35-90%) przypadków stosowane jest leczenie II linii.

Dyskusja

Cynakalcet jest doustnym lekiem kalcymimetycznym, którego działanie polega na zwiększeniu wrażliwości receptorów wapniowych (CaSR) na komórkach przytarczyc. Zwiększenie wrażliwości receptorów wapniowych przy obniżonym stężeniu wapnia w surowicy pozwala na hamowanie sekrecji PTH w stanie hipokalcemii [7]. Parykalcytol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu wybiórczo aktywującym receptory witaminy D (vitamin D receptor – VDR). Parykalcytol selektywnie aktywuje VDR w przytarczycach, ale nie aktywuje VDR w jelitach, dzięki czemu w mniejszym stopniu wpływa na resorpcję kości. Jednocześnie parykalcytol pobudza receptory wapniowe w przytarczycach. Dwukierunkowe działanie parykalcytolu – aktywacja VDR i CaSR pozwala na szybkie i silne zmniejszenie syntezy i sekrecji PTH oraz hamowanie proliferacji komórek przytarczyc.[8] Jednocześnie parykalcytol minimalnie wpływa na stężenia wapnia i fosforanów. Na rynku obecnie dostępne są zarówno doustne (Zemplar/Abbvie, Paricalcitol Teva/Teva) jak i dożylnie (Zemplar/Abbvie, Paricalcitol Fresenius/Fresenius Medical Care Nephrologica) formy parykalcytolu. W 2015 roku na listę leków refundowanych został wpisany doustny preparat parykalcytolu – Paricalcitol Fresenius. Finansowanie i dostępność obu produktów, cynakalcetu i parykalcytolu, są jednakowe. Koszty leku oraz niezbędnych badań refundowane są przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach dwóch odrębnych programów lekowych. Istnieje również możliwość stosowania u niektórych pacjentów obu preparatów i ubiegania się o refundację w ramach obu programów lekowych.

Pierwsza praca o skuteczności parykalcytolu w redukcji stężenia PTH u chorych

dializowanych została opublikowana przez Martin i wsp. w 1998 roku w Journal of the American Society of Nephrology [9].

Teng i wsp. (2003 NEJM) w badaniu retrospektywnym opartym o dane ponad 60 tys. chorych hemodializowanych stwierdzili istotnie dłuższe przeżycie pacjentów otrzymujących parykalcytol dożylnie w porównaniu z leczonymi kalcytriolem; ponadto parykalcytol miał mniejsze działanie hiperkalcemiczne w porównaniu z kalcytriolem [10]. W innym badaniu (Tentori, Kidney Int. 2006) zaobserwowano mniejszą śmiertelność w grupach chorych hemodializowanych leczonych parykalcytolem lub dokserkalcyferolem w porównaniu do kalcytriolu, najwyższą śmiertelność stwierdzono u nieotrzymujących preparaty witaminy D w porównaniu z leczonymi którąkolwiek postacią witaminy D [11]. Zheng i wsp. (BMC Nephrology 2013) w dużej metaanalizie 20 badań obserwacyjnych wykazali, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek nie dializowani lub dializowani otrzymujący witaminę D mieli o 26% niższą śmiertelność w porównaniu z nieleczonymi [12].

Badacze duńscy (Hansen i wsp.) w randomizowanym badaniu w układzie naprzemiennym z zastosowaniem dożylnego parykalcytolu lub alfakalcydolu u chorych dializowanych wykazali porównywalną skuteczność obu preparatów w supresji wydzielania PTH; alfakalcydol był efektywny bez względu na wyższe stężenie PTH, natomiast parykalcytol skuteczniej działał przy początkowo niższych poziomach PTH [13].

W badaniu IMPACT-SHPT wykazano, że parykalcytol w porównaniu do cynakalcetu zapewniał skuteczniejszą kontrolę PTH, ponieważ większy odsetek pacjentów w grupie parykalcytolu uzyskał poprawę wartości PTH w badanym okresie, a częstość wystąpienia hiperkalcemii w grupie stosującej parykalcytol doustnie była mała (Ketteler NDT 2012).[14] Dokładna analiza markerów obrotu kostnego wykazała, że parykalcytol w porównaniu z cynakalcetem skuteczniej redukuje iPTH i markery obrotu kostnego oraz powoduje wzrost stężenia FGF23 [15].

Obecnie w Polsce do dyspozycji lekarzy pozostają wszystkie dostępne preparaty stosowane w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc. Brak finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia w poważny sposób ogranicza możliwość stosowania niewapniowych środków wiążących fosforany. W pełni refundowane są natomiast leki stosowane w II linii leczenia WNP – cynakalcet i parykalcytol.

Podsumowanie

Wtórna nadczynność przytarczyc, jako powikłanie przewlekłej choroby nerek dotyczy ok. 8000 pacjentów leczonych hemodializami w Polsce. W początkowym etapie leczenia stosowane są środki wiążące fosforany oraz aktywne postaci witaminy D – alfakalcydol. Do II linii leczenia zostały zarezerwowane kalcymimetyki – cynakalcet oraz syntetyczne analogi witaminy D selektywnie pobudzające receptory witaminy D w przytarczycach. Oba produkty finansowane są obecnie przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programów lekowych. Wybór najwłaściwszego dla pacjenta preparatu po-

winien uwzględniać przede wszystkim stan gospodarki wapniowo-fosforanowej pacjenta – działaniem niepożądanym cynakalcetu jest nasilenie hipokalcemii, w przypadku stosowania dużych dawek parykalcytolu może istnieć ryzyko wzrostu stężenia wapnia ponad wartości referencyjne. Niekiedy np. w przypadku hipokalcemii korzystne może być stosowanie obu preparatów jednocześnie. Przy wyborze leku pamiętać należy również o właściwej dla pacjenta formie podania leku. Dla części pacjentów forma doustna leku może być nieodpowiednia ze względu na słabe przestrzeganie zaleceń lekarskich. Zdaniem niektórych autorów nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczy nawet 80% pacjentów hemodializowanych [16]. Dla tych pacjentów lepszą wydaje się forma podania dożylnego leku w trakcie zabiegu hemodializy.

Piśmiennictwo

1. Nowicki M, Rutkowski B, Myśliwiec M, Grenda R: Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK): Nefrol Dial Pol. 2010; 14: 1-5.
2. Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K. et al: Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 3823-3831.
3. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2003; 42 (Suppl. 3): S1.
4. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int. 2009; 76 (Suppl.113): S1.
5. Zoccali C, Curatola G, Panuccio V, Tripepi R, Pizzini P. et al: Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. Hypertension. 2014; 64: 1005-1011.
6. Coyne DW, Goldberg S, Faber M, Ghossein C, Sprague SM: A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9:1620-1626.
7. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Charakterystyka produktu leczniczego Mimpara: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf (data dostępu: 14.04.2016 r.)
8. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Charakterystyka Produktu Leczniczego: Paricalcitol Fresenius, 5 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań, <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27017> (data dostępu: 14.04.2016 r.)
9. Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abbound H, Lindberg J: 19-nor-1- α -25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. JASN. 1998; 9: 1427-1432.
10. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med. 2003; 349: 446-456.
11. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ. et al: Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. Kidney Int. 2006; 70: 1858-1865.
12. Zheng S, Shi H, Jia J, Li D, Lin S: Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. BMC Nephrol. 2013; Sept 25; 14: 199.

13. **Hansen D:** A randomised clinical study of alfacalcidol and paricalcitol. *Dan Med J.* 2012; 59: B4400.
14. **Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M. et al:** Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3270-3278.
15. **Cozzolino M, Ketteler M, Martin KJ, Sharma A, Goldsmith D. et al:** Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 899-905.
16. **Francisco ALM, Gillespie IA, Gioni I, Floege J, Kronenberg F. et al:** on behalf of the ARO Steering Committee Collaborators: Anti-parathyroid treatment effectiveness and persistence in incident hemodialysed patients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia* 2016; 36: 164-175.