



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Bolesław Rutkowski¹, Kazimierz Ciechanowski², Magdalena Durlik³, Jolanta Małyško⁴, Michał Nowicki⁵, Przemysław Rutkowski^{1, 6}, Tomasz Stompór⁷, Andrzej Więcek⁸¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego³Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Instytut Transplantologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny⁴Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku⁵Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi⁶Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego⁷Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie⁸Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Możliwości terapeutyczne u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w Polsce

Availability of different therapeutic option in patients with secondary hyperthyroidism in Poland

ABSTRACT

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is one of the most common metabolic disturbances appearing with different severity in patients with chronic kidney disease stage 5 underwent chronic dialysis therapy. This statement is supported by data from annually performed survey in which basic calcium and phosphate metabolism parameters are collected among reliable sample of Polish dialysed patients. Simultaneously with this data also informations showing availability of different drugs which are necessary for SHPT therapy are gathered. Unfortunately modern drugs inhibiting phosphate absorption in gastrointestinal tract are used only in scarce number of patients due to their high cost and lack of reimbursement. Therefore therapy with calcium salts is mainly carried out in this case. Nevertheless one have to be remember that their use especially in high doses

may lead to the development of heart and vascular calcifications. From vitamin D derivatives most commonly alfadiol (1α -cholecalciferol) and calcifediol (25-hydroxyl-vitamin D₃) are used. On the other hand existence of the therapeutic program enable quite satisfactory use of calcimimetic (cinacalcet), which was used last year in over 13% of dialysed patients. On the contrary other modern drug inhibiting parathormon production and secretion — vitamin D receptor blocker (paricalcitol) is not widely available also due to financial constrains. Now nephrological community is waiting with hope for the decision of appropriate institutions considering subsequent proposal enabling introduction of new therapeutic programs letting use of the whole selection of drugs which are necessary in the SHPT treatment.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 4, 333–338

Key words: secondary hyperparathyroidism, treatment availability, paricalcitol

WSTĘP

Wtórna niedoczynność przytarczyc (SHPT, *secondary hyperparathyroidism*) jest jednym z najczęściej występujących powikłań metabolicznych, które są następstwem przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) [1]. Występuje ona głównie u pacjentów w 5. stadium CKD, którzy są poddawani przewlekłej

dializoterapii, ale może się także pojawić we wcześniejszych okresach tego zespołu chorobowego. Cechuje się ona niekontrolowanym wzrostem stężenia parahormonu, a jej najgroźniejsze następstwa to powikłania kostne i sercowo-naczyniowe. Te pierwsze, określone zgodnie z najnowszą klasyfikacją grupy *Kidney Disease Improvement Global Outcomes* (KDIGO) jako CKD-metaboliczna choroba kości (MBD, *me-*

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 25 05
faks: (58) 346 11 86
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

Tabela 1. Zachowanie się podstawowych wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów poddanych leczeniu hemodializami w Polsce w roku 2010 (n=3385)

Wskaźnik	Procent pacjentów w poszczególnych przedziałach stężeń					
Stężenie fosforanów w surowicy [mg/dl]	< 2,1 2,4%	2,1–3,4 11%	3,5–5,0 34%	5,1–5,5 13,3%	5,6–9,5 36,5%	> 9,5 2,8%
Stężenie wapnia w surowicy [mg/dl]	< 8,0 36,8%	8,1–9,6 48,1%	9,6–10,5 10,2%	> 10,5 4,9%		
Stężenie parathormonu (iPTH) [pg/ml]	< 100 13,5%	100–150 9,3%	151–300 23,9%	301–600 28,9%	> 600 24,4%	

▶▶ Stężenie iPTH powyżej 600 pg/ml powinno być wskazaniem do interwencji terapeutycznej w celu zapobiegania dalszemu postępowi wtórnej nadczynności przytarczyc ◀◀

tabolic bone disease), prowadzą do inwalidyzacji i rozwoju przewlekłego zespołu bólowego [2]. Natomiast powikłania sercowo-naczyniowe wiodą wprost do zwiększania śmiertelności będącej wynikiem rozwoju zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym zwiększających częstość występowania choroby wieńcowej, a także niewydolności serca [3–5]. U podłoża rozwoju SHPT leżą hiperfosfatemia i hipokalcemia będące, z jednej strony, następstwem upośledzenia funkcji wydalniczej nerek, a z drugiej, niedoborem aktywnej postaci witaminy D. Wiadomo bowiem, że CKD szczególnie w zaawansowanych stadiach prowadzi do upośledzenia produkcji 1,25-hydroksycholekalcyferolu. Warto wspomnieć, że w całym procesie patogenetycznym biorą udział, jako dodatkowe, czynniki wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23, *fibroblast growth factor-23*) oraz *Klotho* [1, 5]. Dodatkowo należy stwierdzić, że od wielu lat parathormon (PTH) uważa się za jedną z podstawowych toksyn mocznicowych biorących aktywny udział w rozwoju wielu innych powikłań składających się na zespół mocznicowy [6]. W powyższej części rozważań w bardzo skrótovej formie zaprezentowano główne elementy patogenezy SHPT, aby na tej podstawie omówić dostępność metod terapeutycznych w Polsce, które — zgodnie z obowiązującymi zaleceniami — powinny być stosowane w zapobieganiu, hamowaniu postępu oraz leczeniu tego zespołu chorobowego.

EPIDEMIOLOGIA ZABURZEŃ GOSPODARKI WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ U POLSKICH PACJENTÓW LECZONYCH POWTARZANYMI HEMODIALIZAMI

Jak omówiono powyżej, najbardziej zaawansowane formy SHPT obserwuje się u pacjentów z CKD w 5. stadium. Warto w tym miejscu dodać, że w Polsce pod koniec 2011 roku za pomocą dializ było leczonych 17 963 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [7]. Stanowi to 456 osób na milion mieszkańców. Jednocześnie leczenie dializami w tym roku rozpoczęło

5800 pacjentów, co daje współczynnik 133 osób na milion mieszkańców. Można z satysfakcją stwierdzić, że dzięki wysiłkowi całego środowiska nefrologicznego w ostatnim dziesięcioleciu osiągnięto w tym zakresie wyniki zbliżone do średniej europejskiej i nieodbiegające od stanu w wysoko uprzemysłowionych krajach Europy i świata. Jednocześnie, od początku obecnego stulecia, leczenie dializami jest powszechnie dostępne dla wszystkich pacjentów, którzy wymagają tego typu terapii [8–10]. W tabeli 1 przedstawiono zachowanie się podstawowych wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej u polskich pacjentów leczonych hemodializami. Dane pochodzą z badania obserwacyjnego z 2010 roku, przeprowadzonego u 3385 pacjentów na 17 193 leczonych w tym roku, co oznacza, że dotyczą one blisko 20% populacji. Jest to kontynuacja prowadzonych corocznie obserwacji przeprowadzonych w stacjach dializ na terenie całego kraju [10]. W tym zestawieniu zwraca uwagę hiperfosfatemia powyżej 5,5 mg/dl, którą obserwowano u blisko 40% badanych. Oznacza to, że skuteczność stosowanych w tym zakresie metod terapeutycznych jest ograniczona. Znacznie lepiej natomiast prezentują się wyniki analizy stężenia wapnia, albowiem jedynie u niespełna 5% chorych obserwuje się tendencję do hiperkalcemii. Jednakże niepokojące są dane dotyczące hipokalcemii poniżej 8,4 mg/dl, które obserwuje się u 36,8% badanych.

Jeżeli do tego dodać blisko 14% pacjentów, u których stwierdzono niskie (< 100 pg/ml) stężenie iPTH (*intact parathormone*), oznacza to, że u sporej grupy osób dializowanych w Polsce występuje tendencja do tak zwanego niskiego obrotu kostnego, co może prowadzić do dynamicznej choroby kości [11]. **Z drugiej strony, mamy w zestawieniu grupę pacjentów ze stężeniem iPTH powyżej 600 pg/ml, co powinno być wskazaniem do interwencji terapeutycznej mającej na celu zapobieganie dalszemu postępowi SHPT.** Oznacza to, że celowość leczenia za pomocą preparatów prowadzących do zahamowania nadprodukcji iPTH dotyczyłaby minimum

Tabela 2. Leki i procedury używane w Polsce do regulacji zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów leczonych hemodializami w latach 2008–2010

Rok	Lek lub procedura					
	Wodorotlenek glinu	Sewelamer	Lantan	Pochodna wit. D	Cynakalcet	Paratyreidektomia
2008; 87% n = 9858	9%	6%	0,4%	45%	4%	6%
2009; 85% n = 6746	9%	4%	0,5%	45%	4%	5,5%
2010; 85% n = 3385	4,7%	3,5%	0,7%	40,3%	12,8%	5,7%

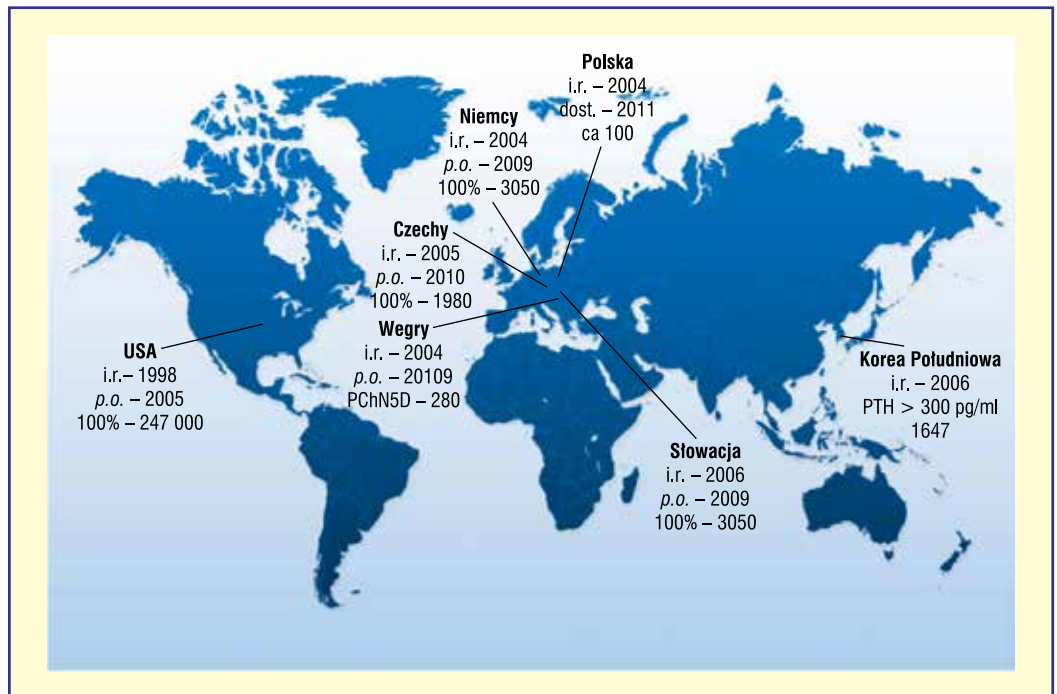
4500 pacjentów. Nie jest także wykluczone, że przy szerszej dostępności tych leków zapewne także część z liczącej podobny procent osób grupy z iPTH w zakresie 301–600 pg/ml kwalifikowałby się do tego typu terapii. Warto w tym miejscu przyjrzeć się bliżej danym zawartym w tabeli 2, w której zaprezentowano dostępność leków stosowanych w SHPT. Spośród leków ograniczających wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym najczęściej stosowane są sole wapnia (węglan — 73% i octan wapnia — 12,5%). Niestety, jak wynika z opisywanych wcześniej danych w tej grupie, blisko 18% otrzymuje duże dawki, sięgające 7–9 g/dobę [10]. Wiadomo, że jest to postępowanie sprzeczne z zaleceniami, ponieważ wiąże się z ryzykiem zwapnień pozakostnych, a także może prowadzić do rozwoju kalcyfikacji [2, 12, 13]. Tak częste stosowanie preparatów wapnia jest związane z małą dostępnością nowoczesnych leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, takich jak sewelamer czy też pochodne lantanu. Mimo wieloletnich wysiłków nie udało się doprowadzić do udostępnienia leków polskim pacjentom ani w formie refundacji, ani też w postaci programu lekowego. Być może, nowe wnioski o wprowadzenie w życie takiego programu doczekają się realizacji ze strony płatnika. Pocięszający natomiast jest fakt znacznego zmniejszenia częstości stosowania wodorotlenku glinu, którego długotrwała aplikacja może prowadzić do zatrucia glinem, łącznie z najbardziej zaawansowaną postacią prowadzącą do encefalopatii glinowej.

Ponad 40% pacjentów otrzymuje preparaty pochodnych witaminy D. Do najczęściej stosowanych należą: alfakalcydol (1- α -kalcyferol) oraz kalcyfediol (25-hydroksywitamina D₃). Należy natomiast zwrócić uwagę na znaczne zwiększenie dostępności kalcyminetyków (cynakalcet), które stosowano u 13,4% hemodializowanych pacjentów. Sytuacja taka stała się możliwa dzięki istnieniu programu terapeutycznego finansowanego

przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Jest to ważne, szczególnie jeśli uwzględni się badania prowadzone wcześniej z użyciem tego leku, w szczególności ogłoszone ostatnio wyniki badania EVOLVE [14–16]. Natomiast, mimo uzyskania rejestracji w 2004 roku, przez wiele lat w Polsce całkowicie niedostępny był parykalcytol (Zemplar®) [17–22]. Jak wiadomo, lek ten, będący syntetycznym analogiem kalcytriolu, jest wybiórczym aktywatorem receptorów witaminy D. Wszelkie zalety tego leku szczegółowo opisano w literaturze przedmiotu, a także w cyklu poprzednich publikacji, które ukazywały się w kolejnych czterech numerach „Forum Nefrologicznego” [23–26]. Poniżej przedstawiono założenia złożonego do decyzji stosownych władz programu terapeutycznego przewidującego stosowanie parykalcytolu u chorych z SHPT. Jego wprowadzenie w życie umożliwiłoby dostęp do tego cennego leku u wybranych pacjentów z tym zespołem chorobowym.

ZAŁOŻENIA PROGRAMU TERAPEUTYCZNEGO DOTYCZĄCEGO DŁUGOTRWALEGO LECZENIA PARYKALCYTOLEM WTÓRNEJ NADCZYNNOSCI PRZYTARCZYC

Parykalcytol jest w Polsce dostępny od ubiegłego roku w postaci roztworu do wstrzykiwań zawierającym 5 μ g leku w jednym mililitrze. **Jak wynika z danych przedstawionych na rycinie 1, w 2012 roku w Polsce był on stosowany jedynie u około 100 pacjentów.** Osobnym zagadnieniem pozostaje, oczywiście, dawkowanie tego leku oraz możliwości utrzymania terapii podtrzymującej, która jest praktycznie niemożliwa przy tak ograniczonych warunkach finansowych. Na tej samej rycinie przedstawiono także przykłady ukazujące dostępność parykalcytolu w wybranych krajach Europy i świata. Jak widać, jest on z powodzeniem stosowany nie tylko w Stanach Zjednoczonych czy Niemczech, ale także u naszych bezpośrednich sąsiadów — w Czechach



Rycina 1. Dostępność parykalcytolu w różnych krajach świata; i.r. — rejestracja postaci doustnej; p.o. — rejestracja postaci doustnej; dost. — dostępność leku; 100% — pełna dostępność leku; PChN5D — dostępność leku w ramach programu lekowego dla osób dializowanych; np. 100 lub 3050 — liczba leczonych chorych

▶▶ W 2012 roku w Polsce parykalcytol stosowano jedynie u około 100 pacjentów ◀◀

i Słowacji. W obu tych krajach parykalcytol znajduje się na liście powszechnie stosowanych leków refundowanych. Warto nadmienić, że na Węgrzech, dla odmiany, istnieje program terapeutyczny umożliwiający stosowanie parykalcytolu u chorych w 5. stadium CKD.

Warto przytoczyć w bardzo skrótovej formie charakterystykę działania omawianego leku. Parykalcytol jest syntetycznym analogiem kalcitriolu wykazującym biologiczną aktywność witaminy D, z modyfikacjami łańcucha bocznego (D_2) i pierścienia A (19-nor), umożliwiającymi wybiórczą aktywację receptorów witaminy D (VDR, *Vitamin D receptor*). Parykalcytol wybiórczo aktywuje VDR w przytarczycach, ale nie aktywuje VDR w jelicie i w mniejszym stopniu działa na resorpcję kości. Parykalcytol aktywuje również receptory wrażliwe na wapń ($CaSR$, *calcium sensing receptor*) w przytarczycach [18, 23]. W wyniku tego lek zmniejsza stężenie PTH, hamując proliferację w przytarczycach oraz zmniejszając syntezę i wydzielanie PTH z minimalnym działaniem na stężenia wapnia i fosforu [22]. Parykalcytol może działać bezpośrednio na komórki kostne, powodując utrzymanie objętości kości i zwiększając powierzchnię podlegającą mineralizacji. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać metabolicznej chorobie kości związanej z CKD lub ją leczyć. Osiągnięcie po-

żądanego stężenia PTH u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, tj. 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) w teście iPTH, wymaga dokładnego monitorowania i indywidualnego dostosowywania dawki. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego skorygowanego iloczynu $Ca \times P$ powyżej $5,2 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$) dawkę należy zmniejszyć lub przerwać podawanie leku do czasu normalizacji tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Może być konieczne zmniejszenie dawek, gdy stężenie PTH zmniejsza się w odpowiedzi na leczenie.

W tabeli 3 przedstawiono podstawowe założenia programu terapeutycznego, który jest obecnie oceniany przez Radę Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych. Można jedynie wyrazić nadzieję, że dotychczasowa wiedza na temat tego leku spowoduje uznanie wymienionego gremium, co mogłoby skutkować przyjęciem programu do realizacji przez Resort Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia.

PODSUMOWANIE

Jak wynika z przedstawionego wyżej przeglądu, problem związany z rozwojem SHPT dotyczy dużej grupy pacjentów w 5. stadium CKD pozostających na terapii powtarzalnymi dializami. Nieste-

Tabela 3. Projekt założeń programu lekowego dotyczącego stosowania parakalcytolu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych za pomocą dializ

A. Kryteria kwalifikacji:	
Wtórna nadczynność przytarczyc	
Długotrwałe leczenie hemodializą z powodu schyłkowej niewydolności nerek	
Stężenie iPTH > 500 pg/ml	
Niepowodzenie po uprzednio stosowanej terapii standardowej (alfadiol)	
Podwyższona powyżej górnego zakresu normy aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy (jako dowód przekładania się podwyższonych stężeń iPTH na zwiększony obrót kostny	
Uwaga! Parykalcytol nie może być zastosowany u pacjentów z objawami zatrucia witaminą D lub z hiperkalcemią (stężenie Ca w surowicy > 10,5 mg/dl; > 2,6 mmol/l)	
B. Dawkę początkową parykalcytolu u dorosłych oblicza się na podstawie następującego wzoru:	
dawka początkowa w [μg] = $\frac{\text{wyjściowe stężenie natywnego PTH w [pmol/l]}}{8}$	
lub	
dawka początkowa w [μg] = $\frac{\text{wyjściowe stężenie natywnego PTH w [pg/ml]}}{80}$	
i podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie dializy	
Schemat dawkowania parykalcytolu (dawka dostosowywana co 2 do 4 tygodni)	
Stężenie iPTH w stosunku do wartości wyjściowych	Dostosowanie dawki parykalcytolu
Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o 2 do 4 μg
Zmniejszone o < 30%	
Zmniejszone o ≥ 30%, ≤ 60%	Nie zmieniać
Zmniejszone o > 60%	Zmniejszyć o 2 do 4 μg
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	
C. Monitorowanie leczenia	
Stężenie iPTH — przez 1–4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 3 miesiące	
Stężenie w surowicy Ca × P — raz w miesiącu	
Stężenie wapnia w surowicy — raz w miesiącu	
Stężenie fosforu w surowicy — raz w miesiącu	

ty, arsenał leków w Polsce jest wciąż ubogi. Głównym lekiem wiążącym fosforany w przewodzie pokarmowym pozostają sole wapnia, a dostępność nowoczesnych wiążaczy jest bardzo ograniczona ze względu na ich cenę i brak możliwości refundacji tego leczenia. Natomiast dzięki funkcjonowaniu od kilku lat programu terapeutycznego stosunkowo najlepiej dostępny jest kalcymimetyk — cynakalcet. Brakuje natomiast szerszego dostępu do innego leku hamującego wydzielania PTH w oparciu o inny mechanizm. Mowa tu o parykalcytolu

będącym syntetycznym analogiem kalcetriolu, który wybiórczo aktywuje receptory witaminy D w przytarczycach. Można jedynie raz jeszcze wyrazić nadzieję, że zarówno dowody kliniczne, jak i analizy farmakoekonomiczne [27] przekonają decydentów o celowości wprowadzenia w życie odpowiednich programów terapeutycznych, co pozwoli udostępnić cały zestaw leków mających zastosowanie w leczeniu chorych z SHPT oraz optymalizację i indywidualizację terapii u pacjentów z tym zespołem chorobowym [27].

STRESZCZENIE

Wtórna nadczynność przytarczyc (SHPT) stanowi powikłanie metaboliczne, które występuje w różnym stopniu zaawansowania u zdecydowanej większości pacjentów w 5. stadium przewlekłej choroby nerek

(CKD) poddawanych przewlekłej dializoterapii. Powyższą tezę potwierdzają dane z przeprowadzanych corocznie od wielu lat obserwacji zachowania się podstawowych wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej. Równoległe z tymi danymi zbierane są informacje dotyczące dostępności leków, które powinny być stosowane u chorych z SHPT. Niestety, w Polsce,

z powodu braku refundacji, nowoczesne leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym są mało dostępne (sewelamer, pochodne lantanu), a głównym lekiem stosowanym w tym celu są wciąż sole wapnia. Wiadomo, że ich stosowanie, szczególnie w dużych dawkach, ma swoje ograniczenia i niesie ryzyko rozwoju zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym. Spośród pochodnych witaminy D najczęściej stosuje się alfadiol ($1-\alpha$ -cholekalcyferol) oraz kalcyfediol (25-hydrokswitaminy D₃). Natomiast dzięki istniejącemu od kilku lat programowi terapeutycznemu stosunkowo dobrze dostępny jest kalcymimetyk — cynakalcet, który według ostatnich danych stosowano u ponad 13% leczonych

dializami. Brakuje natomiast szerszego dostępu do parykalcytolu — nowoczesnego syntetycznego analogu kalcytriolu wybiórczo blokującego receptory witaminy D w przytarczycach. Obecnie środowisko nefrologiczne z nadzieją oczekuje na decyzje upoważnionych do tego instytucji odnośnie do rozpatrzenia kolejnych wniosków o wprowadzenie dalszych programów lekowych, co pozwoli udostępnić cały arsenał leków, które powinny być stosowane u pacjentów z SHPT.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 4, 333–338

Słowa kluczowe: wtórna nadczynność przytarczyc, możliwość leczenia, parykalcytol

Piśmiennictwo

1. Nowicki M. Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. *Forum Nefrologiczne* 2009; 4: 222–226.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009; 76 (supl.): 1–130.
3. Naves-Diaz M., Passlick-Deetjen J., Guinsburg A. i wsp. Calcium phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 1938–1947.
4. Floege J., Kim J., Ireland E. i wsp.; ARO Investigators. Serum IPTH calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European hemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 1948–1955.
5. Kokot F., Franek E. Czynniki wzrostowe fibroblastów (FGF23) i białko Klotho — ważne ogniwa regulacji osi kostno-stawowej. *Postępy w Nefrologii i Nadciśnieniu Tętniczym. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2008; 8: 72.
6. Massry S., Smogorzewski M. Parathyroid hormone. W: Niwa T. *Uremic toxins*. Wiley, Amsterdam 2012: 227–248.
7. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2009. Drukonsul, Gdańsk 2012.
8. ERA-EDTA registry. ERA-EDTA Registry 2010 Annual Report. Department of Medical Informatics, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, 2011; <http://www.era-edta-reg.org>.
9. United States Renal Data System: 2011 Annual Data Report.
10. Rutkowski B. Availability of renal replacement therapy in Central and Eastern Europe. *Ethnicity & Dis.* 2009; 19: 18–23.
11. Martin K.J., Olgaard K. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 558–565.
12. Kalantar-Zadech K., Shah A., Duong U. i wsp. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int.* 2010; 117 (supl.): 10–21.
13. Kovesdy C.P., Ahmadzadeh S.M., Anderson J.E. i wsp. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73: 1296–1302.
14. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L. i wsp. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1516–1525.
15. Block A.G., Zaun D., Smits G. i wsp. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2010; 78: 578–589.
16. Chertow G.M., the EVOLVE Trial Investigators. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2012 Nov 3 [przyjęte do druku].
17. Teng M., Wolf M., Lowrie E. i wsp. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 446–456.
18. Rodriguez M., Nemeth E., Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005; 288: 253–264.
19. Szeto C.C., Chow K.M., Kwan B.C., Chung K.Y., Leung C.B., Li P.K. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 724–731.
20. Kovesdy C.P., Kalantar-Zadech K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73: 1355–1363.
21. Shinaberger C.S., Kopple J.D., Kovesdy C.P. i wsp. Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1769–1776.
22. Kettler M., Martin K.J., Wolf M. i wsp. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1942–1949.
23. Rutkowski P., Malyszko J., Stompór T. i wsp. Witamina D — komu, jaka i dlaczego? *Forum Nefrologiczne* 2011; 4: 356–361.
24. Stompór T., Ciechanowski K., Durlik M. i wsp. Agoniści receptora dla witaminy D — mechanizmy selektywności działania, *Forum Nefrologiczne* 2012; 5: 89–97.
25. Nowicki M., Ciechanowski K., Durlik M. i wsp. Spojrzenie na zaburzenie gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów leczonych hemodializami po badaniu IMPACT-SHPT. *Forum Nefrologiczne* 2012; 5: 179–185.
26. Malyszko J., Durlik M., Stompór T. i wsp.: Witamina D — kardio- i nefroprotekcja. *Forum Nefrologiczne* 2012; 5: 259–264.
27. Joy M.S., Karagiannis P.C., Peyerl F.W. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J. Mang. Care Pharm.* 2007; 18: 875–885.