



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Magdalena Durlik¹, Marian Klinger², Jolanta Matyszko³, Michał Nowicki⁴,
Andrzej Oko⁵, Bolesław Rutkowski⁶, Tomasz Stompór⁷¹Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny²Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu³II Klinika Nefrologii i Transplantologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku⁴Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi⁵Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu⁶Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny⁷Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Wydział Nauk Medycznych

Stosowanie parykalcytolu w przewlekłej chorobie nerek w 3.–4. stadium. Stanowisko Ekspertów

Position statement of Experts on the use of paricalcitol in CKD stage 3–4

ABSTRACT

Chronic kidney disease mineral and bone disorders (CKD-MBD) develop in early stages of CKD. Monitoring serum levels of calcium, phosphorus PTH, alkaline phosphatase activity beginning in stage 3 CKD is recommended. Hyperphosphatemia, hypocalcemia and vitamin D deficiency should be corrected. Reducing dietary phosphate intake, administering phosphate binders, calcium supplements

and vitamin D naive or analogs are recommended. Paricalcitol is the only selective VDRA available in Europe. It reduces PTH levels without higher risk of hypercalcemia and hyperphosphatemia. Efficacy and safety of oral paricalcitol capsules was confirmed in several clinical and observational trials. Paricalcitol is a promising therapeutic option in 3–4 CKD stages.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 1, 43–48

Key words: chronic kidney disease, mineral and bone disorders, paricalcitol

WPROWADZENIE — PChN-PMK

Jednym z poważnych powikłań przewlekłej choroby nerek (PChN) są zaburzenia mineralne i kostne (PChN-PMK lub z ang. CKD-MBD, *chronic kidney disease mineral and bone disorders*) objawiające się nieprawidłowymi wynikami parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, zaburzeniami struktury i funkcji układu kostnego oraz obecnością zwapnień pozaszkieletowych, głównie w naczyniach tętniczych i sercu. W przebiegu PChN-PMK występują zaburzenia biochemiczne najczęściej pod postacią hipokalcemii, hiperfosfatemii, podwyższonego stężenia parathor-

monu (PTH), fosfatazy alkalicznej oraz czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-23, *fibroblast growth factor-23*), obniżonego stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D. Upośledzona funkcja nerek prowadzi do spadku wydalania fosforu z moczem, zmniejszona zostaje zdolność nerek do tworzenia aktywnej formy witaminy D. Hipokalcemia powoduje nadmierne wydzielanie PTH przez gruczoły przytarczyczne. W rozwoju zaburzeń mineralno-kostnych istotną rolę odgrywa także FGF-23 (fosfatonina), produkowany głównie przez osteocyty, który między innymi hamuje powstawanie aktywnej postaci witaminy D, hamuje wchłanianie zwrotne fosforu w cewce proksymalnej. Stężenia FGF-23

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59
02–006 Warszawa
e-mail: magdalena.durlik@wum.edu.pl

▶▶ Według zaleceń KDIGO 2009 (także ERBP 2010 i Konsultanta Krajowego ds. Nefrologii 2010) wskazane jest regularne oznaczanie stężenia PTH, wapnia całkowitego i fosforu w surowicy, począwszy od stadium 3. PChN. Stężenia wapnia i fosforu w surowicy powinny być w granicach normy. Optymalne wartości PTH w stadiach 3. i 4. nie są znane, wydaje się, że powinny być zbliżone do normy laboratoryjnej, nie powinny one przekraczać 120 pg/ml ◀◀

▶▶ Witaminie D przypisuje się działanie plejotropowe, między innymi ochronne wobec komórek śród-błonka, nefroprotektoryjne, wpływa na metabolizm glukozy, działa immunomodulatoryjnie, zwiększa masę mięśniową i regeneruje neurony ◀◀

w surowicy wzrasta wraz z postępem PChN. Z czasem w PChN-PMK dochodzi do oporności receptorów dla witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) i wapnia na przytarczycach i ich rozrostu. Zmiany w strukturze układu kostnego mogą prowadzić do złamań, natomiast zwapnienia w naczyniach tętniczych i sercu są związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Wykazano, że stężenie PTH w surowicy przekraczające 300 pg/ml jest związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu, jednak zbyt obniżone stężenie PTH także wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością. Należy pamiętać, że nadmierne zahamowanie czynności przytarczyc może prowadzić do adynamicznej choroby kości, którą leczy się dużo trudniej niż zwiększony obrót kostny [1, 2].

WITAMINA D

Najwięcej, bo aż 80% witaminy D powstaje w skórze pod wpływem promieni UV, natomiast pozostałe 20% jest dostarczane z pokarmem. Witamina D ulega dwustopniowej hydroksylacji. Pierwszy etap odbywa się w wątrobie, gdzie powstaje 25-hydroksy witamina D [25(OH)D], czyli 25-hydroksycholekalcyferol (kalcydiol), kolejny w nerkach i innych tkankach, gdzie powstaje aktywna postać witaminy D, czyli 1 α ,25-dihydroksycholekalcyferol [1,25-(OH)₂D] — kalcytriol. Witamina D ma działanie endokrynnie, autokrynnie i parakrynnie. Receptor dla witaminy D jest receptorem wewnątrzkomórkowym, cytoplazmatycznym i znajduje się w wielu komórkach różnych narządów (przytarczycach, układzie pokarmowym, rozrodczym, sercowo-naczyniowym, mięśniowo-szkieletowym i innych). Witaminie D przypisuje się działanie plejotropowe, między innymi ochronne wobec komórek śród-błonka, nefroprotektoryjne, wpływa na metabolizm glukozy, działa immunomodulatoryjnie, zwiększa masę mięśniową i regeneruje neurony. Kalcytriol ma czas półtrwania 4–6 godzin, natomiast kalcydiol 3 tygodnie, dlatego też ta forma jest oznaczana w praktyce klinicznej. Za normę uważa się stężenie 25(OH)D w surowicy pomiędzy 20 ng/ml a 50 ng/ml. Niedobór witaminy D jest powszechny w wielu populacjach. Z niedoborem tym wiąże się występowanie takich schorzeń, jak zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, niewydolność serca, udar, choroby nerek, choroby autoimmunologiczne (układowy toczeń rumieniowaty, stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu 1),

włóknienie wątroby, zwłóknienie śródmiąższowe płuc, choroby psychiczne. Nie wykazano jednak, żeby suplementacja witaminy D wpływała na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powyższych schorzeń. Suplementacja witaminy D powinna być odpowiednia do wieku i płci. U osób bez niewydolności nerek należy stosować witaminę D₃ i dążyć do osiągnięcia stężenia powyżej 30 ng/ml (75 nmol/l). Nie należy przekraczać stężeń 100–120 nmol/l, ponieważ istnieje zależność pomiędzy stężeniem 25(OH)D a śmiertelnością, która przybiera kształt litery U, czyli niekorzystne są zarówno duże, jak i małe stężenia [3–5].

LECZENIE PChN-PMK U CHORYCH W 3.–4. STADIUM (NIEDIALIZOWANYCH)

Ocenia się, że w 4. stadium PChN około 70% osób ma powikłania mineralno-kostne, a w stadium 3. około 36%. Populacja pacjentów, którzy potencjalnie mogą wymagać leczenia w Polsce, wynosi zatem powyżej 1,5 miliona osób. Według zaleceń *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009* [także *European Renal Best Practice (ERBP) 2010* i Konsultanta Krajowego ds. Nefrologii 2010] wskazane jest regularne oznaczanie stężenia PTH, wapnia całkowitego i fosforu w surowicy, począwszy od stadium 3. PChN. Stężenia wapnia i fosforu w surowicy powinny być w granicach normy. Optymalne wartości PTH w stadiach 3. i 4. nie są znane, wydaje się, że powinny być zbliżone do normy laboratoryjnej, nie powinny one przekraczać 120 pg/ml [6–8]. Terapię powikłań mineralno-kostnych PChN u chorych w 3.–5. stadium (niedializowanych) należy rozpocząć od korygowania hiperfosfatemii, hipokalcemii i niedoboru witaminy D. Zaleca się ograniczenie podaży fosforanów w diecie, stosowanie leków wiążących fosforany, suplementację wapnia i witaminy D, zaczynając od postaci nieaktywnych (cholekalcyferol). Włączenie aktywnych postaci witaminy D wskazane jest, jeżeli stężenie PTH stale rośnie i utrzymuje się powyżej górnej granicy normy, pomimo wdrożenia powyższych strategii. W 3.–4. stadium PChN nie ustalono wskazań do stosowania kalcymimetyków. Niektórzy autorzy zalecają także oznaczanie w surowicy aktywności fosfatazy zasadowej jako czułego markera obrotu kostnego.

Dostępne analogi witaminy D to kalcytriol, alfa-kalcydiol, dokserkalcyferol, parykalcytol (19-nor-1-alfa-25-dihydroksywitamina D2). Parykalcytol i kalcytriol wywierają podobny

wpływ supresyjny na komórki przytarczyc, ale siła wiązania parykalcytolu z VDR w jelicie jest 3,5-krotnie słabsza w porównaniu z kalcytriolem. W modelach zwierzęcych parykalcytol ma 10–100 razy słabsze w porównaniu z kalcytriolem działanie stymulujące wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego i mobilizujące wapń z kości, stąd mniejszy jest jego wpływ na ryzyko hiperkalcemii. Pierwsza praca o skuteczności parykalcytolu w redukcji stężenia PTH u chorych dializowanych została opublikowana przez Martin i wsp. w 1998 roku [9]. Na przestrzeni kolejnych kilkunastu lat pojawiło się wiele doniesień o skuteczności i bezpieczeństwie parykalcytolu stosowanego dożylnie u chorych dializowanych oraz doustnie w 3.–4. stadium PChN. Oceniano nie tylko jego skuteczność w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, ale także działanie nefroprotekcyjne, przeciwzapalne oraz wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe. Teng i wsp. w badaniu retrospektywnym opartym na danych 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 zaobserwowano mniejszą śmiertelność w grupach chorych hemodializowanych leczonych parykalcytolem lub dokserkalcyferolem w porównaniu z kalcytriolem, najwyższą śmiertelność stwierdzono u nieotrzymujących preparatów witaminy D w porównaniu z leczonymi którąkolwiek jej postacią [11]. Zheng i wsp. w dużej metaanalizie 20 badań obserwacyjnych wykazali, że u pacjentów z PChN niedializowanych lub dializowanych otrzymujących witaminę D śmiertelność była o 26% niższa niż u nieleczonych. U chorych otrzymujących kalcytriol lub parykalcytol mniejsza była śmiertelność sercowo-naczyniowa. Stosowanie parykalcytolu wiązało się z mniejszą śmiertelnością w porównaniu z przyjmowaniem kalcytriolu [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,95, $p < 0,001$] [12]. Badacze duńscy 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 wyjściowe stężenie PTH, natomiast parykalcytol skuteczniej działał przy początkowo niższych stężeniach PTH. Obie postaci witaminy D powodowały istotny wzrost

FGF-23, wyjściowe stężenie FGF-23 było predyktorem stężenia PTH po 16 tygodniach leczenia witaminą D [13]. Coyne w 2006 roku opublikował wyniki 3 randomizowanych badań z placebo z zastosowaniem doustnego parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych w 3.–4. stadium PChN. Autorzy stwierdzili spadek kompletnej formy PTH (iPTH, *intact* PTH) o co najmniej 30% w 2 kolejnych oznaczeniach u 91% leczonych w porównaniu z 13% w grupie placebo. Nie obserwowano istotnych różnic w stężeniach wapnia, fosforu i czynności nerek pomiędzy leczonymi i grupą otrzymującą placebo [14]. Ten sam zespół badaczy wykazał, że dawkowanie parykalcytolu w postaci kapsułek codziennie jest równie skuteczne i bezpieczne jak podawanie leku 3 razy w tygodniu [15]. W 2014 roku Coyne opublikował wyniki randomizowanego, wielośrodkowego badania, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo parykalcytolu (dawka początkowa 1 $\mu\text{g}/\text{d.}$, maksymalna 4 $\mu\text{g}/\text{d.}$) z kalcytriolem (dawka początkowa 0,25 $\mu\text{g}/\text{d.}$, maksymalna 1 $\mu\text{g}/\text{d.}$) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych w 3.–4. stadium PChN. Parykalcytol podobnie jak kalcytriol powodował oczekiwane zmniejszenie stężenia PTH i fosfatazy alkalicznej, przy czym spadek PTH o więcej niż 60% zaobserwowano u większej liczby pacjentów w grupie stosującej parykalcytol. Częstość wystąpienia hiperkalcemii była w obu grupach bardzo niska i porównywalna. Autorzy podkreślają, że leczenie powinno się rozpoczynać od małych dawek analogów witaminy D, bez względu na wyjściowe stężenie PTH, i stopniowo należy miareczkować dawkę w zależności od stężenia PTH i kalcemii. Ten sposób postępowania pozwala uniknąć hiperkalcemii [16]. Grupa hiszpańskich badaczy w badaniu obserwacyjnym oceniała skuteczność stosowania parykalcytolu w praktyce klinicznej u chorych z PChN w stadium 3.–4. Redukcję stężenia PTH o co najmniej 30% osiągnięto u 71% chorych w ciągu 6 miesięcy, hiperkalcemię stwierdzano u 2% osób [17]. W 2013 roku Tianzhao Tan przedstawił metaanalizę wyników 9 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 1113 osób oceniających efektywność i bezpieczeństwo stosowania parykalcytolu w leczeniu nadczynności przytarczyc u pacjentów z PChN niedializowanych. Parykalcytol w porównaniu z placebo istotnie obniżał stężenie PTH (o więcej niż 30% w 2 kolejnych pomiarach), hiperfosfatemia była trudna do oceny, gdyż założono stężenia fosforu przekraczające 5,5 mg/dl, które są

►► Podsumowując, parykalcytol skutecznie obniża stężenie iPTH, nie wywołuje istotnej hiperkalcemii i hiperfosfatemii, zmniejsza białkomocz, brak jednak jednoznacznie udowodnionej przewagi nad innymi agonistami VDR oraz danych dotyczących korzystnego wpływu na „twarde” punkty końcowe, jak przeżywalność chorych, śmiertelność sercowo-naczyniowa, progresja choroby nerek◀◀

nadmierne w świetle obecnych zaleceń. Parykalcytol w porównaniu z placebo nie miał wpływu na czynność nerek, redukował istotnie białkomocz tylko u chorych z cukrzycową chorobą nerek [18]. W badaniu IMPACT-SHPT wykazano, że parykalcytol w porównaniu z cynakalcetem zapewniał skuteczniejszą kontrolę PTH, ponieważ u większego odsetka pacjentów w grupie parykalcytolu uzyskano poprawę wartości PTH w badanym okresie, a częstość wystąpienia hiperkalcemii w grupie stosującej parykalcytol doustnie była mała [19]. Dokładna analiza markerów obrotu kostnego wykazała, że parykalcytol w porównaniu z cynakalcetem skuteczniej redukuje iPTH i markery obrotu kostnego oraz powoduje wzrost stężenia FGF-23 [20]. W wielu badaniach oceniano wpływ analogów witaminy D na białkomocz i funkcję nerek. W podsumowaniu 3 kluczowych badań klinicznych porównano parykalcytol z placebo u chorych z 3.–4. stadium PChN i zaobserwowano, że ten pierwszy był związany ze zmniejszeniem białkomoczu niezależnie od równoczesnego stosowania leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) [21]. Związek parykalcytolu ze zmniejszeniem białkomoczu zaobserwowano także w innych badaniach klinicznych [22–24]. De Borst w 2013 roku w JASN przedstawił wyniki metaanalizy 8 randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ analogów witaminy D (w 6 badaniach stosowano parykalcytol, a w 2 kalcytriol), która wykazała, że aktywna witamina D zmniejsza białkomocz o średnio 16% w porównaniu z nieleczonymi, u których białkomocz wzrósł o 6%. Większość pacjentów otrzymywała przewlekłe leki blokujące układ RAA. Jak dotychczas nie wykazano w badaniach klinicznych korzystnego wpływu terapii witaminą D na hamowanie progresji PChN [25]. Przeprowadzono także badania wpływu witaminy D na powikłania sercowo-naczyniowe. W badaniu PRIMO u chorych w 3.–4. stadium PChN porównującym efekt parykalcytolu i placebo na zmianę masy lewej komory (ocenianą za pomocą rezonansu magnetycznego) w ciągu 48 tygodni leczenia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Parykalcytol skutecznie obniżył stężenie PTH u 85,7% chorych, natomiast obserwowano istotny wzrost kalcemii i fosfatemii w porównaniu z placebo. Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) uległ istotnemu obniżeniu (o –9,5 ml/min względem 3,8 ml/min, $p < 0,001$), natomiast parykalcytol nie miał wpływu na

GFR oceniany za pomocą cystatyny C [26]. Podobne badanie przeprowadzili autorzy z Hongkongu, którzy w randomizowanej próbie klinicznej oceniali wpływ parykalcytolu na redukcję przerostu mięśnia lewej komory u pacjentów w 3.–5. stadium PChN. Po 52 tygodniach terapii parykalcytol w porównaniu z placebo nie wpłynął istotnie na strukturę i funkcję lewej komory. Stwierdzono natomiast skuteczne obniżenie stężeń PTH i fosfatazy alkalicznej oraz mniejszą liczbę hospitalizacji z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [27]. Zoccali i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego badania PENNY, którego celem była ocena wpływu parykalcytolu na funkcję śródbłonna naczyniowego u pacjentów z PChN. Do badania włączono 88 chorych w 3. lub 4. stadium PChN (PTH > 65 ng/ml), spośród których 44 otrzymało parykalcytol w dawce 2 $\mu\text{g/d}$. przez 12 tygodni, a pozostali placebo. Czynność śródbłonna oceniano metodą FMD (*flow mediated dilatation*) dylatacji tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie. Po 12 tygodniach obserwowano istotny wzrost FMD w grupie otrzymującej parykalcytol (średni wzrost o 61%). Wyniki tej próby klinicznej wskazują na dobroczynny wpływ parykalcytolu na wazodylatację zależną od śródbłonna, co sugeruje, że witamina D może oddziaływać korzystnie na układ krążenia u pacjentów z PChN [28].

Podsumowując, parykalcytol skutecznie obniża stężenie iPTH, nie wywołuje istotnej hiperkalcemii i hiperfosfatemii, zmniejsza białkomocz, brak jednak jednoznacznie udowodnionej przewagi nad innymi agonistami VDR oraz danych dotyczących korzystnego wpływu na „twarde” punkty końcowe, jak przeżywalność chorych, śmiertelność sercowo-naczyniowa, progresja choroby nerek.

Kovesdy i wsp. w jednoośrodkowym badaniu zastosowali ergokalcyferol lub parykalcytol u pacjentów z PChN w 3.–4. stadium, wtórną nadczynnością przytarczyc i niedoborem witaminy D [stężenie 25(OH)D < 30 ng/ml]. Po 16 tygodniach terapii parykalcytol okazał się istotnie skuteczniejszy w redukcji stężenia PTH w porównaniu z witaminą D₂. Natomiast istotny wzrost 25(OH)D obserwowano jedynie w grupie leczonej ergokalcyferolem. Wyniki tego badania sugerują, że suplementacja witaminy D u chorych z upośledzoną funkcją nerek jest często nieskuteczna i pacjenci mogą wymagać terapii aktywnymi postaciami witaminy D [29].

Zalecane dawkowanie parykalcytolu powinno wynosić 2 μg 3 razy w tygodniu albo 1 μg

codziennie przy iPTH < 500 pg/ml lub 4 µg 3 razy w tygodniu albo 2 µg codziennie przy iPTH > 500.

Jedynym wybiórczym agonistą VDR nowej generacji dostępnym w Europie jest obecnie parykalcytol. Skutecznie hamuje stężenie PTH, a ryzyko hiperkalcemii i hiperfosfatemii

jest niewielkie. W postaci doustnych kapsulek jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów w 3.–4. stadium PChN. Lek ten zmniejsza także białkomocz. Parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfakalcydolu.

▶▶ Jedynym wybiórczym agonistą VDR nowej generacji dostępnym w Europie jest obecnie parykalcytol◀◀

STRESZCZENIE

Zaburzenia mineralne i kostne jako powikłania przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK lub z ang. CKD-MBD) objawiające się nieprawidłowymi wynikami parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, zaburzeniami struktury i funkcji układu kostnego oraz obecnością zwapnień pozaszkieletowych rozwijają się już we wczesnych okresach PChN. Od 3. stadium PChN wskazane jest regularne oznaczanie stężenia parathormonu (PTH), wapnia całkowitego i fosforu w surowicy, w okresie 3.–4. stadium PChN zaleca się ograniczenie podaży fosforanów w diecie, stosowanie leków wiążących fosforany, suplementację wapnia

i witaminy D. Jedynym wybiórczym agonistą receptora dla witaminy D (VDR) nowej generacji dostępnym w Europie jest obecnie parykalcytol. Skutecznie hamuje on PTH, a ryzyko hiperkalcemii i hiperfosfatemii jest niewielkie. Skuteczność i bezpieczeństwo doustnych kapsulek zostały potwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów w 3.–4. stadium PChN. Lek ten zmniejsza także białkomocz. Parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfakalcydolu.

Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 1, 43–48

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, powikłania mineralne i kostne, parykalcytol

1. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 913–921.
2. Kalantar-Zadeh K., Shah A., Duong U., Hechter R.C., Dukkipati R., Kovesdy C.P. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int. Suppl.* 2010; 117: S10–S21.
3. Rojas-Rivera J., De La Piedra C., Ramos A., Ortiz A., Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2850–2865.
4. Bover J., Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney Int. Suppl.* 2011; 1: 122–129.
5. Gravello L., Rizzo M.A., Martina V., Mezzina N., Regalia A., Gallieni M. Vitamin d receptor activators and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Int. J. Nephrol.* 2011; 2011: 419524.
6. 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 (supl. 113): S1.
7. 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.
8. Goldsmith D.J., Covic A., Fouque D., Locatelli F. i wsp. 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.
9. Martin K.J., González E.A., Gellens M., Hamm L.L., Abboud H., Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1427–1432.
10. Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 446–456.
11. Tentori F., Hunt W.C., Stidley C.A. i wsp.; Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006; 70: 1858–1865.
12. Zheng Z., 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; 14: 199. doi: 10.1186/1471-2369-14-199.
13. Hansen D., Rasmussen K., Danielsen H. i wsp. No difference between alfalcidol and paricalcitol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Kidney Int.* 2011; 80: 841–850.
14. Coyne D., Acharya M., Qiu P. i wsp. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 263–276.
15. Abboud H., Coyne D., Smolenski O. i wsp. A comparison of dosing regimens of paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4. *Am. J. Nephrol.* 2006; 26: 105–114.

Piśmiennictwo

16. Coyne D.W., Goldberg S., Faber M., Ghossein C., Sprague S.M. 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.
17. Hervás Sánchez J.G., Prados Garrido M.D., Polo Moyano A., Cerezo Morales S. Effectiveness of treatment with oral paricalcitol in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrología* 2011; 31: 697–706.
18. Han T., Rong G., Quan D. i wsp. Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 320560.
19. Ketteler 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 haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 3270–3278.
20. Cozzolino M., Ketteler M., Martin K.J., Sharma A., Goldsmith D., Khan S. 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.
21. Agarwal R., Acharya M., Tian J. i wsp. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 2823–2828.
22. Fishbane S., Chittineni H., Packman M., Dutka P., Ali N., Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 647–652.
23. De Nicola L., Conte G., Russo D., Gorini A., Minutolo R. Anti-proteinuric effect of add-on paricalcitol in CKD patients under maximal tolerated inhibition of renin-angiotensin system: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2012; 13: 150.
24. de Lorenzo A., Salanova L., Bomback A.S. i wsp. Oral paricalcitol as antiproteinuric agent in chronic kidney disease. *Nefrología* 2013; 33: 709–715.
25. de Borst M.H., Hajhosseiny R., Tamez H., Wenger J., Thadhani R., Goldsmith D.J. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 1863–1871.
26. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y. i wsp. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 674–684.
27. Wang A.Y., Fang F., Chan J. i wsp. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD — the OPERA trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 175–186.
28. Zoccali C., Curatola G., Panuccio V. i wsp. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension* 2014; 64: 1005–1011.
29. Kovesdy C.P., Lu J.L., Malakauskas S.M., Andress D.L., Kalantar-Zadeh K., Ahmadzadeh S. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59: 58–66.