

## **Wpływ alfakalcydolu na skuteczność leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc cynakalcetem u chorych przewlekle hemodializowanych**

Skuteczne leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP), będącej główną przyczyną zaburzeń wapniowo - fosforanowych i następnej kalcyfikacji naczyń, czynnika zwiększającego ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych u chorych hemodializowanych, wymaga często stosowania kalcymimetyków. By zwiększyć skuteczność leczenia i obniżyć podawane dawki kalcymimetyku, u chorych z niskim iloczynem wapniowo-fosforanowym celowe wydaje się stosowanie suplementacji aktywną witaminą D. Celem pracy była ocena skuteczności leczenia WNP cynakalcetem (Mimpara®) w połączeniu z podażą doustną alfakalcydolu u chorych hemodializowanych. Drugoplanowym celem pracy była ocena możliwości optymalizacji dawki cynakalcetu (obniżenie dawki leku), przy zachowaniu korzystnego efektu terapeutycznego - poprzez zastosowanie alfakalcydolu i wpływ takiego postępowania na skuteczność leczenia WNP oraz jej następstw tj. zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Grupa badana obejmowała 111 chorych (67 mężczyzn i 34 kobiet) w wieku 36-75 lat, dializowanych 3 razy w tygodniu, średnio po 4 godziny 25 minut. Pacjentów biorących udział w badaniu podzielono na trzy grupy: grupa I - 31 chorych leczonych cynakalcetem, u których po 8 miesiącach terapii dołączono alfakalcydol w dawce 0,25 µg a następnie 0,5 µg / dobę, grupa II - 38 chorych leczonych alfakalcydolem w rosnących dawkach od 0,25 µg do 0,75 µg / dobę, grupa III - 42 chorych - grupa kontrolna. Wszyscy chorzy jako podstawowe leczenie otrzymywali, niezmiennie przez cały czas trwania badania (13 miesięcy), dawki węglanu wapnia. Średnie dawkowanie w grupach I, II i III wynosiło odpowiednio 4,6; 4,8 i 4,9 g/dobę. W grupie I, w pierwszych 2 miesiącach terapii, odnotowano znaczący spadek stężenia parathormonu (iPTH) z wyjściowo 954 do 702 pg/ml ( $p < 0,05$ ), jednakże pomimo zwiększania dawki kalcymimetyku (ze średnio 30mg stopniowo do 85 mg) nie uzyskano dalszej redukcji iPTH. Dołączenie alfakalcydolu spowodowało dalszy spadek iPTH (średnio do 536 pg/ml) oraz pozwoliło na zredukowanie dawki cynakalcetu (do 75mg na dobę). W grupie II nie odnotowano znaczących zmian stężenia parathormonu (496 versus 559 pg/ml;  $p > 0,05$ ). W grupie kontrolnej zanotowano znaczący wzrost iPTH (z 255 do 391 pg/ml;  $p < 0,05$ ). W grupach badanych II i III obserwowano wzrost stężenia wapnia w trakcie trwania badania (odpowiednio 2,11 do 2,4 i 2,16 do 2,25 mmol/l;  $p < 0,05$  dla obu porównań), zaś w grupie I polekową hipokalcemię (2,32 do 2,1 mmol/l;  $p < 0,05$ ). W przypadku fosforanów i iloczynu wapniowo-fosforanowego wzrost stężeń odnotowano tylko w grupie II (odpowiednio 1,61 do 1,9 mmol/l i 3,33 do 4,56 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>;  $p < 0,05$  dla obu porównań). Cynakalcet wykazał się wysoką skutecznością redukcji iPTH u chorych przewlekle hemodializowanych w okresie początkowym leczenia, jednakże zwiększanie dawki w kolejnych miesiącach nie prowadziło do dalszego spadku stężenia parathormonu. Dodanie alfakalcydolu do leczenia WNP w tej grupie spowodowało dalszy spadek iPTH, umożliwiło redukcję dawki cynakalcetu oraz nie wpłynęło na iloczyn wapniowo-fosforanowy.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 6-10)

### **The influence of alfacalcidol on secondary hyperparathyroidism treatment efficacy in hemodialysis patients receiving cinacalcet**

The treatment efficacy of secondary hiperparathyroidism (sHPT), the main cause of calcium phosphorus imbalance and subsequent vascular calcification with cardio-vascular episodes is often the indication for treatment with calcimimetics. The additional administration of active vitamin D in these patients may be the key to increased calcimimetics impact on iPTH and calcium - phosphorus score and cost-effectiveness index simultaneously. The aim of our study was to assess the influence of cinacalcet treatment accompanied by

Rafał ZWIECH

Przemysław DRYJA

Dominik ŁACINA

Paweł NYKIEL

Karolina SĘK-SZCZEPANOWSKA

Katarzyna BRATKOWSKA

Beata PIETRZAK

Sławomir CHRUL

Zakład Transplantologii Nerek  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Stacja Dializ  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr1  
im. N. Barlickiego, Łódź  
P.O. Kierownika: Dr med. Rafał Zwiech

**Słowa kluczowe:**

- hemodializy
- wtórna nadczynność przytarczyc
- cynakalcet
- alfakalcydol

**Key words:**

- hemodialysis
- secondary parathyroidism
- cinacalcet
- alphacalcidol

**Adres do korespondencji:**

Dr med. Rafał Zwiech  
Zakład Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego  
w Łodzi, Stacja Dializ  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr1. im. N. Barlickiego  
90-153 Łódź, Kopcińskiego 22  
e-mail: rzwiech@mp.pl

**alfacalcidol on sHPT in patients on hemodialysis. Secondary target becomes the possibility of dose adjustment - decrease to minimal, optimal dose - with alfacalcidol supplementation and the evaluation of such treatment efficacy. The study group comprised of 111 participant (male 67 and 34 female) in age of 36-75 years, on hemodialysis 3 times a week, mean session time 4 hours and 25 minutes. All patients were divided into three groups: group I - 31 participants treated with cinacalcet accompanied by alfacalcidol started after 8 months of the study (0.25 to 0.5 µg /day), group II - 38 participants treated with alfacalcidol (0.25 to 0.75 µg /day) and group III - the control group. The basic phosphate binder treatment throughout the study period in all groups was calcium carbonate, in stable doses 4.6, 4.8 and 4.9 g, respectively. In group I statistically significant iPTH reduction at starting period (within 2 months of the treatment) was observed (954 to 702 pg/ml,  $p < 0.05$ ) however instead of increasing dose of calcimimetic (mean dose 30 to 85mg) no further reduction was noticed. The oral administration of alfacalcidol (since month 8 of the study) induced decrease iPTH (to 536 pg/ml) and allowed calcimimetic dose reduction to 75mg. In group II no statistically significant changes of iPTH was obtained (496 to 559 pg/ml;  $p > 0.05$ ) and in group III a increased mean iPTH serum concentration (255 to 391 pg/ml;  $p < 0.05$ ) was observed. The mean calcium serum concentrations increased in groups II and III (from 2,11 to 2,4 and from 2,16 to 2,25 mmol/l, respectively;  $p < 0.05$  for both), in group I drug induced hypocalcemia was presented (initial 2,32 to 2,1 mmol/l;  $p < 0.05$ ). Serum phosphates and calcium phosphorus score increased only in group II (1,61 to 1,9 mmol/l and 3,33 to 4,56 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>, respectively,  $p < 0.05$  for both). Cinacalcet was recognized initially as highly effective in iPTH serum concentration reduction however further treatment, even with increasing doses, did not lead to the iPTH decrease. Oral alfacalcidol addition in these participants ameliorated iPTH decrease, and the reduction of cinacalcet dose without calcium-phosphorus score elevations.**

(NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 6-10)

## Wstęp

Wtórna nadczynności przytarczyc (WNP) - częste następstwo niewydolności nerek - jest powodem przerostu gruczołów przytarczycznych i następczego wzrostu stężenia parathormonu (PTH) oraz wtórnych zaburzeń gospodarki wapniowo - fosforanowej. Nawet nieznaczne zmiany w stężeniach wapnia (Ca) i fosforanów (P) wywołujące narastanie iloczynu wapniowo-fosforanowego (Ca x P) mogą prowadzić do powikłań takich jak osteodystrofia nerkowa, kalcyfikacja naczyń, choroby układu sercowo-naczyniowego, zwiększając ryzyko zgonu. Schyłkowa niewydolność nerek jest skrajnym przykładem nasilenia tych nieprawidłowości [2].

Kalcymimetyki (cynacalcet) to leki, które obniżając skutecznie stężenia w surowicy krwi parathormonu (PTH), jak i wapnia oraz fosforanów, pozytywnie wpływają na iloczyn wapniowo-fosforanowy (Ca x P) [1], pozwalając osiągnąć lepsze wyniki leczenia niż izolowane stosowanie aktywnej witaminy D wraz z lekami wiążącymi fosforany [15]. Niestety z uwagi na wysokie koszty leczenia cynacalcetem liczba pacjentów objęta tą terapią jest ściśle limitowana (programy Narodowego Funduszu Zdrowia). By zwiększyć skuteczność leczenia kalcymimetykami i obniżyć ich dawki, u chorych z niskim iloczynem wapniowo-fosforanowym celowe wydaje się stosowanie addytywnej suplementacji aktywną witaminą D [15].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc cynacalcetem (Mimpara®) w połączeniu z podażą doustną alfakalcydolu u chorych przewlekle hemodializowanych. Drugoplanowym celem pracy była ocena możliwości optymalizacji dawki cynacalcetu (obniżenie

dawki leku), przy zachowaniu korzystnego efektu terapeutycznego - poprzez zastosowanie alfakalcydolu i wpływ takiego postępowania na skuteczność leczenia WNP i jej następstw tj. zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.

## Materiał i metoda

Badania przeprowadzono w Oddziale Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 1 w Łodzi, w formie randomizowanej, otwartej próby, do której włączono 120 chorych - 71 mężczyzn i 49 kobiet (badanie ukończyło 111) - w wieku 55,3 ± 16,4 lat, przewlekle hemodializowanych 3 razy w tygodniu średnio po 4 godziny 25 minut. Do badania zakwalifikowano pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, dializowanych od co najmniej 6 miesięcy, bez ciężkich chorób współistniejących. Pacjentów biorących udział w badaniu podzielono na trzy grupy:

grupa I - 31 chorych leczonych cynacalcetem (z 40 włączonych), u których po 8 miesiącach terapii dołączono alfakalcydol w dawce 0,25 zwiększając ją po dwóch miesiącach do 0,5 µg / dobę,

grupa II - 38 chorych leczonych alfakalcydolem w dawkach rosnących od 0,25 do 0,75 µg / dobę,

grupa III, kontrolna- 42 chorych.

Wszyscy chorzy jako podstawowe leczenie otrzymywali, niezmiennie przez cały czas trwania badania (13 miesięcy), dawki węglanu wapnia. Średnie dawkowanie w grupach I, II i III wynosiło odpowiednio 4,6; 4,8 i 4,9 g/dobę. W celu kwalifikacji do leczenia cynacalcetem posłużono się kryteriami programu Narodowego Funduszu Zdrowia pt: Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Kryteria obejmowały chorych z: objawową wtórną nadczynnością przytarczyc, przewlekle hemodializowa-

nych, z przeciwwskazaniami do paratyreidektomii (również nie wyrażających zgody na leczenie zabiegowe) oraz stężeniem iPTH > 500 pg/ml [12]. Leczenie cynacalcetem w grupie I rozpoczęto u wszystkich pacjentów od dawki 30mg i modyfikowano w zależności od comiesięcznych wyników oznaczeń iPTH zwiększając lub zmniejszając dawkę o 30mg na wizytę. Spośród 40 chorych leczonych cynacalcetem (grupa I), pełny 13 miesięczny okres obserwacji ukończyło 31 osób, w pozostałych grupach liczebność pacjentów nie zmieniła się w trakcie trwania badania. Do grupy II kwalifikowano chorych iPTH powyżej 300 pg/ml i hipokalcemią (stężenia wapnia w surowicy poniżej 2,15 mmol/l). Szczegółową charakterystykę grup badanych przedstawiono w tabeli 1.

U wszystkich chorych stopień wydializowania oceniany był za pomocą wskaźnika KT/V i wynosił od 1,1 do 1,3. Wszyscy chorzy dializowani byli na aparatach Fresenius 4008, standardowym płynem wodoroorganowym o zawartości Ca - 1,25 mmol/l, Mg - 0,75 mmol/l. Pacjenci biorący udział w badaniu otrzymywali czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) i żelazo dożylnie w celu utrzymania wartości hemoglobiny pomiędzy 10,0 a 12,0 mg/dl.

Po wyrażeniu zgody i wstępnej kwalifikacji badani zostali przeszkoleni w sposobie zażywania leków, aktywności fizycznej oraz postępowania dietetycznego. Czas trwania dializoterapii i długość sesji dializacyjnej w grupach były podobne. Poza tym grupy nie różniły się między sobą pod względem płci i wieku - test dokładny Fishera -  $p > 0,05$  dla obydwu wyników (tabele 1,2 i 3).

Po przeszkoleniu, ocenie w warunkach podstawowych (na czczo, po spoczynku nocnym) w trakcie trwania badania analizowano: stężenie wapnia, fosforanów, magnezu i iPTH w surowicy, a także iloczyn wapniowo-fosforanowy. Oznaczenie parametrów biochemicznych wykonywano przed zabiegiem hemodializy za pomocą rutynowo stosowanych technik laboratoryjnych. Chorych poddawano ocenie raz na miesiąc.

## Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki badań analizowano statystycznie z wyczeniem średniej arytmetycznej (X) oraz odchylenia standardowego od średniej (SD). Następnie porównywano wyniki badań wewnątrzgrupowo, tzn. uzyskane w poszczególnych grupach i międzygrupowo, w przyjętych odstępach czasowych z wartością wyjściową, posługując się testem t-Studenta dla zmiennych połączonych. Znamienność statystyczną przyjmowano na poziomie istotności  $p < 0,05$ .

## Wyniki

### iPTH oraz dawki cynacalcetu

W grupie I odnotowano znaczący spadek średniego stężenia parathormonu we krwi (iPTH) z wyjściowo 954 do 702 pg/ml po drugim miesiącu leczenia ( $p < 0,05$ ). Pomimo zwiększania średniej dawki kalcymimetyku (ze średnio 30 mg stopniowo do 85 mg), w kolejnych 6 miesiącach, nie uzyskano dalszej redukcji iPTH (po 8 miesiącach iPTH wynosiło 709 pg/ml), obserwując nawet niewielki wzrost stężeń iPTH w stosunku do wartości najniższej zanotowanej w 2 miesiącu terapii ( $p > 0,05$ ). Jednakże w porównaniu z początkowym średnim stężeniem iPTH było to stężenie znamienne niż-

sze ( $p < 0,05$ ) - rycina 1. Po 8 miesiącach zgodnie z protokołem badania dołączono w tej grupie alfacalcydol (podaż doustna) co spowodowało znamienne spadki iPTH do 536 pg/ml ( $p < 0,01$  dla porównania z 2 miesiącem i  $p < 0,05$  dla porównania z 8 miesiącem leczenia) oraz pozwoliło na zredukowanie dawki cynakalcetu do średnio 75mg na dobę ( $p < 0,05$ ). W grupie II nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany stężenia parathormonu (zmiana stężenia z 496 do 559 pg/ml;  $p > 0,05$ ). W grupie III zanotowano zaś znaczący wzrost iPTH (z 255 do 391 pg/ml;  $p < 0,05$ ). Wyniki iPTH w poszczególnych grupach i dawki cynakalcetu w grupie I przedstawia rycina 1.

### Gospodarka wapniowo- fosforanowa

W grupie I przez pierwsze 8 miesięcy leczenia cynakalcetem stężenie wapnia obniżyło się znamienne z 2,32 do 2,0 mmol/l ( $p < 0,01$ ), zaś po włączeniu alfacalcydolu ustabilizowało się na poziomie 2,1 mmol/l, to jest znamienne niższym niż wartość początkowa ( $p < 0,01$ ), zaś porównywalnym ze stężeniem po 8 miesiącach leczenia wyłącznie cynakalcetem. W grupach badanych II i III obserwowano wzrost stężenia wapnia w trakcie trwania badania, odpowiednio 2,11 do 2,4 mmol/l ( $p < 0,05$ ) i 2,16 do 2,25 mmol/l ( $p > 0,05$ ). W przypadku fosforanów i iloczynu wapniowo-fosforanowego znamienne wzrost stężeń odnotowano tylko w grupie II (odpowiednio 1,61 do 1,9 mmol/l i 3,33 do 4,56 mmol/l<sup>2</sup>;  $p < 0,01$  dla obu porównań). Powyższe wyniki, na tle stosowanych średnich dawek cynakalcetu, przedstawiono na rycinach 2, 3 i 4.

Po 13 miesięcznej terapii tylko w grupie II nie udało się osiągnąć wartości parametrów gospodarki wapniowo - fosforanowej (fosforany i iloczyn wapniowo-fosforanowy) zgodnych z zaleceniami K/DOQI [10] (ryciny 2, 3 i 4).

### Dyskusja

Chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek cechują się podwyższonymi stężeniami iPTH [11] i wtórnymi zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej będącymi przyczyną powikłań sercowo-naczyniowych znacząco zwiększających śmiertelność w tej grupie [2,7,11]. Utrzymywanie stężeń iPTH oraz zoptymalizowanej gospodarki wapniowo-fosforanowej wg K/DOQI [10] znacząco wydłuża czas przeżycia [3]. Niestety, tylko część chorych osiąga zalecane wartości tych parametrów [9]. Całkowite ryzyko zgonu oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych rośnie o odpowiednio 1 i 2 % wraz z narastaniem o każde 100 pg/ml stężenia iPTH [18]. Istotnym elementem leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc jest utrzymanie niskiego iloczynu wapniowo-fosforanowego i to właśnie cynakalcet pozwala osiągnąć zamierzone rezultaty dając możliwość dobrej kontroli iPTH [4,9]. W naszym badaniu cynakalcet wykazał się wysoką skutecznością, jednakże osiągnięcie redukcji iPTH wymagało regularnego zwiększania dawki. Należy zauważyć, że nie udało się uzyskać redukcji średnich stężeń iPTH do wartości referencyjnych, a tylko u ośmiu badanych (26%) w grupie I stężenia parathormonu osiągnęły poziom  $< 300$  pg/ml. Pomimo, że jest to niski odsetek pełnego

Tabela I

Dane demograficzne grupy I - chorych leczonych cynakalcetem z późniejszą suplementacją alfacalcydolem.  
Demographic data of group I - patients treated with cinacalcet with subsequent alfacalcidol supplementation

	liczba chorych		wiek		średni czas dializoterapii	
	kwalifikowanych	ukończyli	lata	sd	miesiące	sd
mężczyźni	25	21	56,3	15,2	11,1	6
kobiety	15	10	54,9	13,9	14,3	5
razem	40	31	55,2	14,8	12,4	5,9

Tabela II

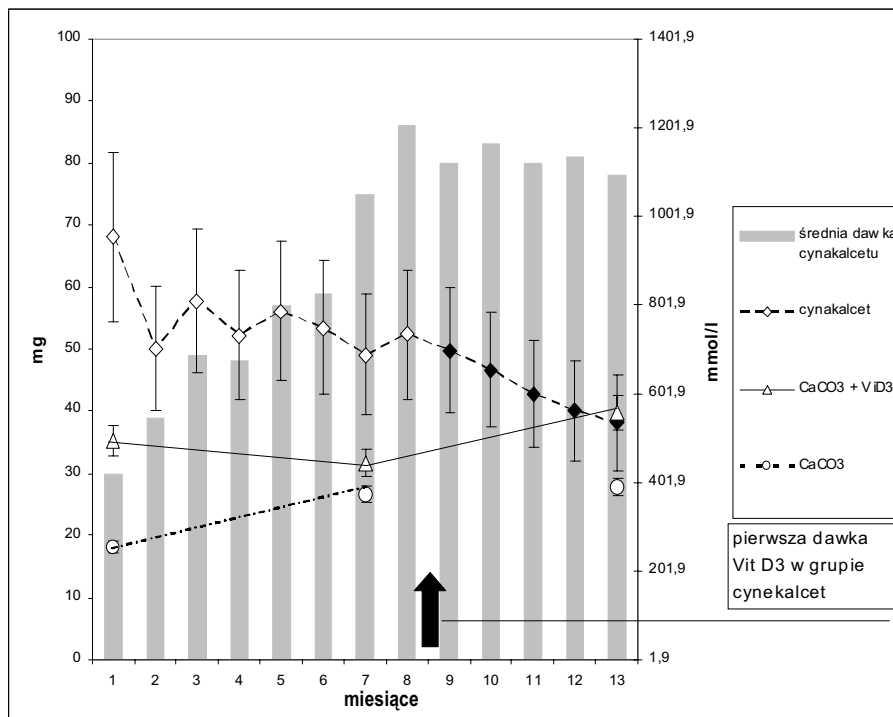
Dane demograficzne grupy II - chorych leczonych alfacalcydolem.  
Demographic data of group II - patients treated with alfacalcidol.

	liczba chorych		wiek		średni czas dializoterapii	
	kwalifikowanych	ukończyli	lata	sd	miesiące	sd
mężczyźni	22	22	55,3	11,3	10,9	4,4
kobiety	16	16	57,2	18,6	13,7	4,1
razem	38	38	56,6	16,1	11,8	4,2

Tabela III

Dane demograficzne III grupy - kontrolnej.  
Demographic data of group III - the control group.

	liczba chorych		wiek		średni czas dializoterapii	
	kwalifikowanych	ukończyli	lata	sd	miesiące	sd
mężczyźni	24	24	51,2	11,2	12,2	5,5
kobiety	18	18	55,7	19,5	15,6	4,9
razem	42	42	53,9	16,7	13,2	5,1



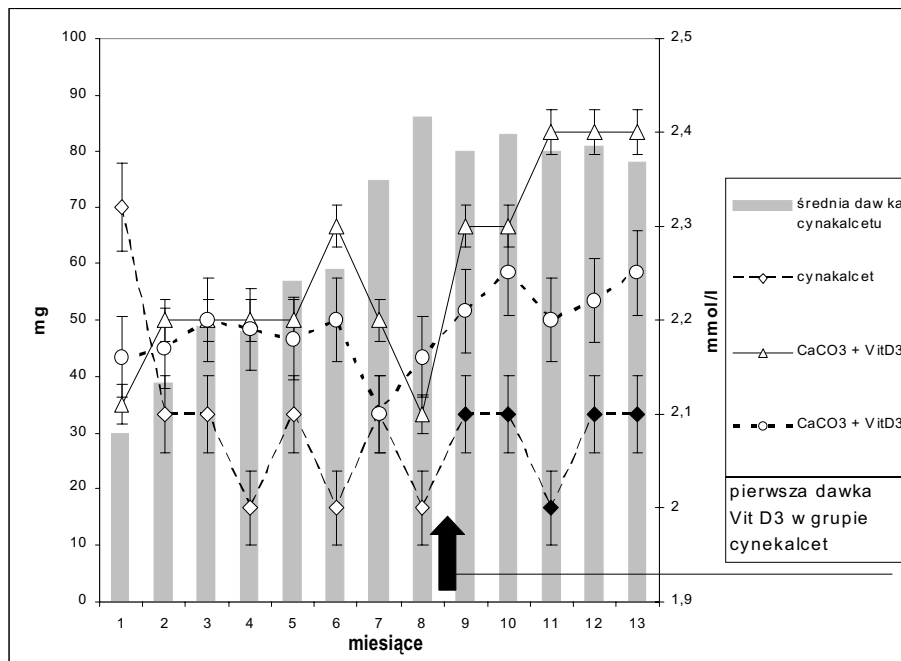
Rycina 1

Zmiany średnich stężeń iPTH w grupach badanych na tle dostosowywanej średniej dawki cynakalcetu.  
Mean iPTH serum concentration changes in study groups and mean dose of cinacalcet in the background.

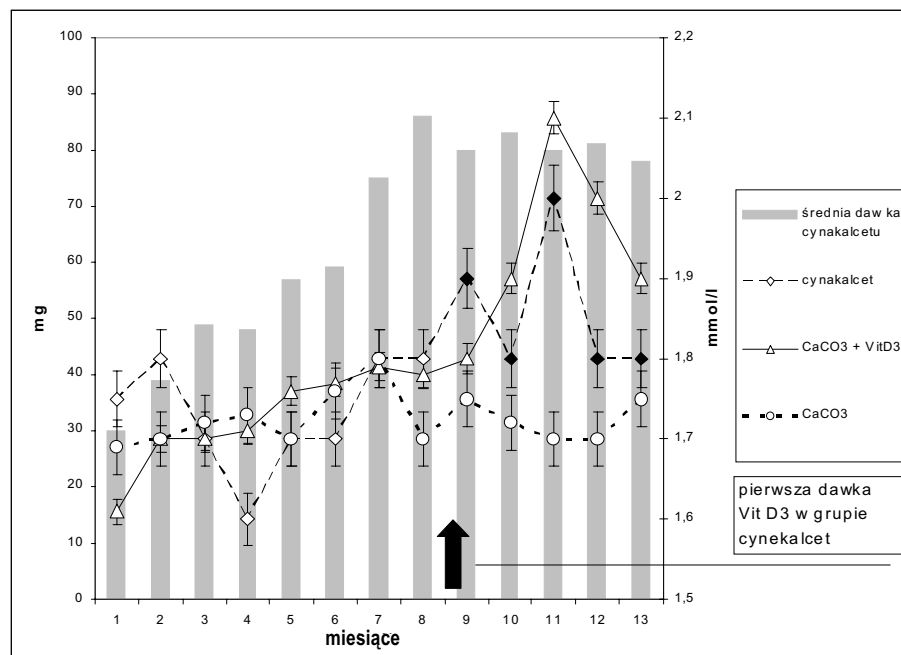
powodzenia terapii, należy odnotować, iż podobną skuteczność leczenia uzyskiwano w badaniach innych autorów [13]. I choć uzyskanie zbliżonego odsetka powodzeń wymagało suplementacji witaminą D, to należy zauważyć, że początkowe średnie stężenia iPTH w naszym badaniu były znacznie wyższe (954 pg/ml) w porównaniu do

badania Urena i współ. (600 pg/ml). Porównywalne z w/w pracą wyniki uzyskano również w zakresie stabilizacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Uzyskanie podobnych rezultatów wymagało jednak o połowę wyższej średniej dawki cynakalcetu niż w cytowanym badaniu [13].

Podjęte w naszym badaniu leczenie ak-



**Rycina 2**  
Zmiany średnich stężeń wapnia w grupach badanych na tle dostosowywanej średniej dawki cynakalcetu.  
Mean calcium serum concentration changes in study groups and mean dose of cinacalcet in the background.



**Rycina 3**  
Zmiany średnich stężeń fosforanów w grupach badanych na tle dostosowywanej średniej dawki cynakalcetu.  
Mean phosphorus serum concentration changes in study groups and mean dose of cinacalcet in the background.

tywną postacią witaminy D pozwoliło na dalszą, znamioną redukcję średnich stężeń iPTH w grupie chorych leczonych cynakalcetem i zmniejszenie dawki tego leku. W badaniach Wilkie'go i współpracowników optymalizacja dawki cynakalcetu przebiegała podobnie jak w naszym badaniu, choć maksymalna dawka nie przekroczyła 60mg na dobę. U większości chorych w tym badaniu wartości iPTH po 23 tygodniach leczenia mieściły się w zakresie referencyjnym dla chorych dializowanych [15]. Należy jednak zauważyć, że średnie początkowe stężenie iPTH nie przekraczało 550 pg/l zaś w naszym badaniu wyniosło ponad 950

pg/ml. Aktywne leczenie witaminą D przez Wilkie'go i wsp. również przyniosło redukcję średniej dawki cynakalcetu niezbędnej do należytego obniżenia iPTH [15].

Podanie alfakalcydolu grupie otrzymującej węglan wapnia podwyższało stężenie wapnia, fosforanów i iloczyn wapniowo-fosforanowy, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [6,8,9,16]. Wyniki badania DOPPS wykazały, że zwiększenie stężenia fosforanów już o 0,32 mmol/l podnosi ryzyko zgonu o 4%, a zgonu z przyczyn sercowo naczyńniczych aż o 9% [17]. Podobne wyniki otrzymano w innych badaniach [5, 14]. Zwiększenie iloczynu wapniowo-fosfora-

nowego skutkowało podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn ogólnych (1-3%) i sercowo-naczyńniczych (3-6%) [14,18]. W naszym badaniu zastosowanie aktywnej witaminy D u chorych leczonych cynakalcetem nie tylko pozwoliło na skuteczniejsze leczenie WNP, ale także nie spowodowało zwiększenia iloczynu wapniowo-fosforanowego. I choć nastąpił nieznaczny wzrost stężenia fosforanów, to utrzymanie stężeń wapnia w dolnej granicy normy umożliwiło utrzymanie iloczynu wapniowo-fosforanowego poniżej 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. Wydaje się więc, że zastosowanie suplementacji aktywnej witaminą D u chorych leczonych cynakalcetem z powodu WNP nie zawsze musi wiązać się ze zwiększeniem stężenia fosforanów i iloczynu wapniowo-fosforanowego. W badaniach Wilkie'go i wsp., podobnie jak w naszej pracy, pomimo zwiększenia dawek witaminy D nie zanotowano hiperfosfatemii, nie uległ też zwiększeniu iloczyn Ca x P [15]. Należy jednak pamiętać o potencjalnym ryzyku tego typu terapii, to jest hiperfosfatemii oraz narastaniu iloczynu wapniowo-fosforanowego.

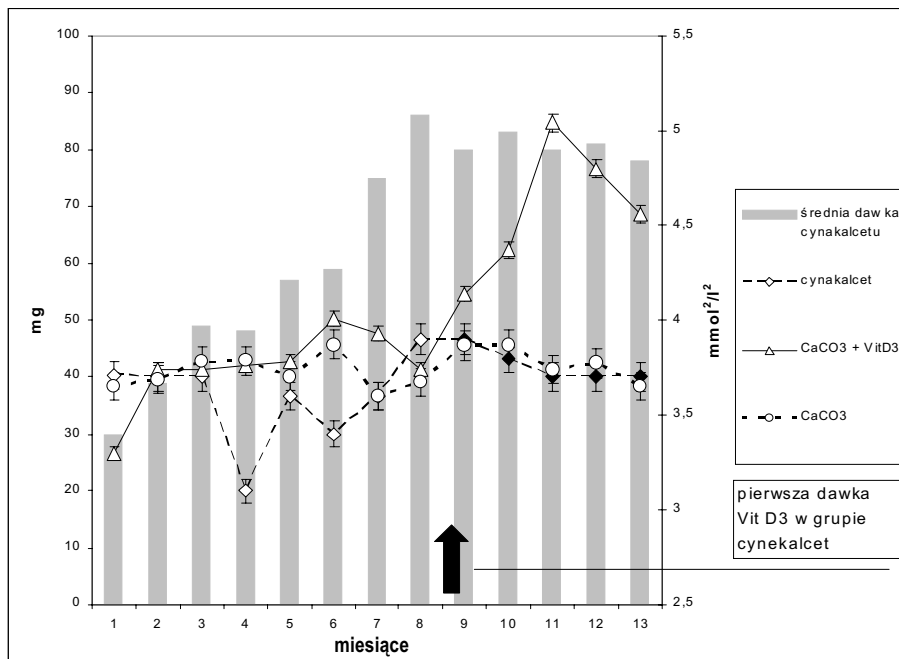
Podsumowując należy zauważyć, że witamina D pomaga obniżyć stężenia iPTH u chorych dializowanych leczonych cynakalcetem. Nawet po 5 miesiącach obserwacji nie odnotowano przypadków hiperfosfatemii, czy narastania iloczynu wapniowo-fosforanowego. Witamina D wpływa też korzystnie na zapotrzebowanie na kalcymimetyk, pozwalając zredukować jego dawkę i jednocześnie osiągać korzystne efekty terapeutyczne. Nasze wyniki wskazują, że w tej grupie chorych możliwe jest zwiększenie dawki witaminy D by zmaksymalizować efekt terapeutyczny kalcymimetyku. Jest to szczególnie cenne w przypadku ograniczonej puli środków na leczenie kalcymimetykami, gdyż pozwala na objęcie leczeniem szerszej grupy chorych hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc.

### Wnioski

Cynakalcet wykazał się wysoką skutecznością redukcji iPTH u chorych przewlekle hemodializowanych w okresie początkowym leczenia, jednakże zwiększanie dawki w kolejnych miesiącach nie prowadziło do dalszego spadku stężenia parathormonu. Dodanie alfakalcydolu do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc w tej grupie spowodowało dalszy spadek iPTH, umożliwiło redukcję dawki cynakalcetu oraz nie wpłynęło na iloczyn wapniowo-fosforanowy.

### Piśmiennictwo

1. Amann K., Tyralla K., Gross M.L., et al.: Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. Clin. Nephrol. 2003, 60, S13.
2. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M., et al.: Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 2208.
3. Block G.A., Port F.K.: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphataemia and hyperparathyroidism in dialysis patient: recommendations for change in management. Am. J. Kidney Dis. 2001, 37, 1331.
4. Frazao J.M., Holzer H., Stummvoll H.K. et al.: Cinacalcet (Mimpara®/Sensipar®) maintains achievement of NKF-K/DOQI treatment targets of secondary parathyroidism (HPT) in patients on dialysis. Nephrol. Dial. Transplant. 2005, 20, SP209.



Rycina 4

Zmiany iloczynu wapniowo- fosforanowego w grupach badanych na tle dostosowywanej średniej dawki cynakalcetu.

Mean calcium-phosphorus score in study groups and mean dose of cinacalcet in the background.

5. Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D.L. et al.: Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006, 70, 771.
6. Levin A., Bakris G.L., Molitch M. et al.: Prevalence of Abnormal Serum Vitamin D, PTH, Calcium, and Phosphorus in Patients with Chronic Kidney Disease: Results of the Study to Evaluate Early Kidney Disease. *Kidney Int.* 2006, 71, 24.
7. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC et al.:

Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1650.

8. Messa P., Macario F., Yaqoob M. et al.: The OPTIMA study; assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 36.
9. Moe S., Drueke T.B.: Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the chal-

lenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus and calcium-phosphorus product. *Am. J. Nephrol.* 2003, 23, 369.

10. National Kidney Foundation 2003 K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42, S1.
11. Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1999, 56, S14.
12. **Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ:** Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Załącznik 45 do zarządzenia Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20/01/2010.
13. Urena P., Jacobson S.H., Zitt E. et al.: Cinacalcet and achievement of the NFK/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice - the ECHO observational study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 2852.
14. Wald R., Sarnak M.J., Tighiouart H. et al.: Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in hemodialysis (HEMO) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, 531.
15. Wilkie M., Pontoriero G., Macairo F. et al.: Impact of Vitamin D dose on biochemical parameters in patients with secondary hyperparathyroidism receiving cinacalcet. *Nephron. Clin. Pract.* 2009, 112, c41.
16. Wolf M., Thadhani R.: Vitamin D in patients with renal failure: a summary of observational mortality studies and steps moving forward. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2007, 103, 487.
17. Young E.W., Akiba T., Albert J.M. et al.: Magnitude and impact of abnormal mineral bone metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 44, 34.
18. Young E.W., Albert J.M., Satayathum S. et al.: Predictors and consequences of alerted mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005, 67, 1179.