

Ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc cynakalcetem u chorych przewlekle hemodializowanych

Cynakalce to lek stosowany u chorych hemodializowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP), który skutecznie obniża stężenia parathormonu (iPTH) oraz iloczyn wapniowo-fosforanowy. Jego stosowanie może jednak być obciążone działaniami niepożądanymi, które wpływają negatywnie na podporządkowanie się zaleceniom terapeutycznym. Celem pracy była ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc cynakalcetem, stosowanym doustnie, wśród chorych przewlekle hemodializowanych. Badaniem objęto 56 chorych (26 mężczyzn i 30 kobiet) w wieku 36-75 lat, przewlekle hemodializowanych 3 razy w tygodniu, średnio po 4 godziny 15 minut, leczonych doustnie cynakalcetem z powodu WNP. Leczenie cynakalcetem rozpoczynano od dawki 30mg na dobę i modyfikowano w zależności od, oznaczanych co 4 tygodnie, stężeń iPTH, modyfikując dawkę, w zależności od potrzeb, o 30mg co wizytę. Odnotowywano dane o zaobserwowanych działaniach niepożądanych i ich nasileniu, aktualnej dawce leku i wynikach badań laboratoryjnych oraz oceniano współpracę chorego w oparciu o regularność przyjmowania leku. Za dobrą współpracę uznano wynik powyżej 70% rzeczywistego zużycia leków. Z pośród 56 chorych leczonych cynakalcetem tylko 9 chorych kontynuowało leczenie przez pełny okres obserwacji tj. 24 miesiące. Każdy z pacjentów przynajmniej jeden raz zgłosił wystąpienie jednego lub więcej z objawów niepożądanych. Najczęściej były nimi nudności i bóle brzucha, i one też były najczęstszym powodem rezygnacji z dalszego leczenia. Ponad jedna trzecia chorych leczonych cynakalcetem nie przyjmowała go regularnie, a u 10 badanych odnotowano przyjmowanie mniej niż połowy zalecanych dawek leku. Zwiększenie dawki cynakalcetu ujemnie korelowało przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych ($r = -0,55$; $p < 0,01$) i dodatnio z nasileniem objawów niepożądanych ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Ścisłe wyselekcjonowana grupa chorych hemodializowanych, zakwalifikowanych do leczenia doustnego cynakalcetem w ramach programu terapeutycznego NFZ, wykazuje niski, nie przekraczający 57%, odsetek pacjentów współpracujących zgodnie z oczekiwaniami leczących.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 120-124)

The assessment of adherence to cinacalcet prescription refill rates in hemodialysis patients suffering from secondary hyperparathyroidism

Cinacalcet is a medication dedicated for a treatment of secondary hyperparathyroidism (sHPT) in dialysis patients, which effectively reduces parathormon (iPTH) serum concentration and calcium phosphorus score. However its administration is rarely complicated by severe side effects and more often by mild ones, but if present they may worsen adherence to this medication. The aim of the study was the assessment of adherence to cinacalcet regimen prescription in hemodialysis patients suffering from secondary hyperparathyroidism

The study group comprised of 56 participants (male 26 and 30 female) at the age of 36-75 years, on maintenance hemodialysis 3 times a week, mean session time 4 hours and 15 minutes, treated with orally administered cinacalcet due to sHPT. The initial dose was 30mg which was modified once a visit (an increase or a decrease of 30mg, if necessary) according to iPTH values. Data comprising cinacalcet side effects and their intensity, actual drug dose, laboratory results and patients' adherence to medication basing on its intake were collected. The proper adherence was regarded as over 70% intake of cinacalcet doses. Only 9 of 56 participants continued cinacalcet treatment throughout 24 months of the study. Each patient, once or more, has reported any of treatment side effects. The most common ones were nausea and abdominal pain, and these were causes of treatment discontinuation in majority of participants. In over one third of patients, the cinacalcet was irregularly taken and 10 participants skipped

Rafał ZWIECH

Sławomir CHRUL

Zakład Transplantologii Nerek
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
Stacja Dializ Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1,
im. N. Barlickiego
P.O Kierownika: dr med. Rafał Zwiech
rafal.zwiech@umed.lodz.pl

Słowa kluczowe:

- hemodializy
- cynakalce
- przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Key words:

- hemodialysis
- cinacalcet
- adherence to medications

over 50% of doses. The increase in cinacalcet doses negatively correlated with adherence to medication ($r = -0.55, p < 0.01$) and positively with the enhancement of side effects ($r = 0.23, p < 0.05$). In the hemodialysis patients, selected according to NFZ therapeutic program principles and treated orally with cinacalcet, only in 57% of participants the good adherence to this medication were recognized. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 120-124)

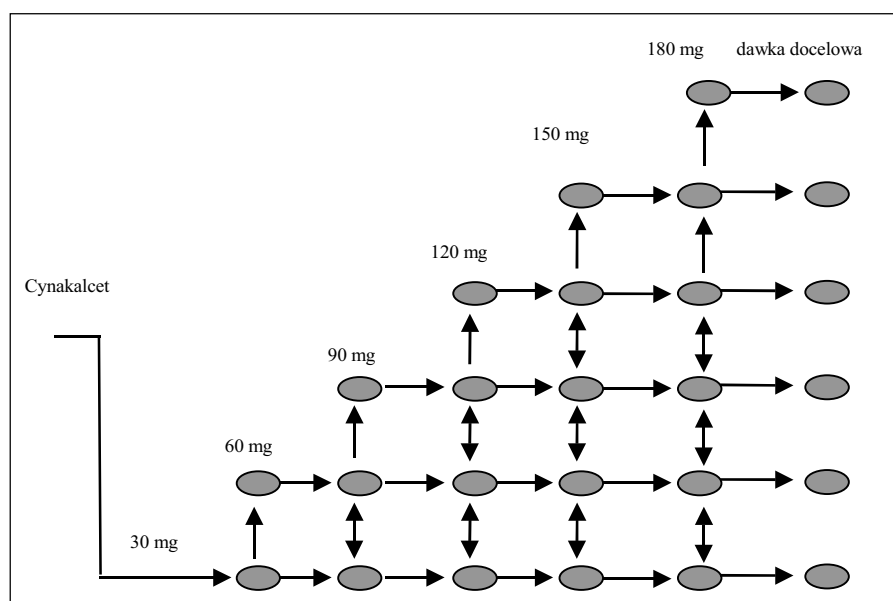
Wstęp

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) występująca w przebiegu niewydolności nerek, spowodowana jest przerostem i rozrostem (hiperplazją) gruczołów przytarczycznych i wzrostem stężenia parathormonu (PTH). Charakteryzuje się ona zaburzeniami gospodarki wapniowo - fosforanowej o różnym nasileniu klinicznym. Nieleczona prowadzi do licznych powikłań takich jak: osteodystrofia nerkowa, kalcyfikacja naczyń, choroby układu sercowo-naczyniowego i znacząco zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Schyłkowa niewydolność nerek jest skrajnym przykładem nasilenia tych nieprawidłowości [3]. Kalcymimetyki (cynakalcet) to leki, które skutecznie obniżają stężenia w surowicy krwi iPTH, jednocześnie wpływają pozytywnie na stężenie wapnia i fosforanów oraz iloczyn wapniowo-fosforanowy [1]. Jednakże lek ten nie jest pozbawiony działań niepożądanych. Najczęstsze z nich to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, zgaga), bóle brzucha, jądłowstręt, parestezje, hipokalcemia i tężyczka oraz rzadsze takie jak: hipotensja, osłabienie, spadek diurezy resztkowej [5, 16]. Wadą cynakalcetu jest także znaczny koszt terapii, powodujący ograniczenie w dostępie do takiego leczenia, w zasadzie zawężając ją do programów terapeutycznych [23]. Mając na uwadze limitowany dostęp do tego nowocześniejszego leku, świadoma zagrożenia wynikających z nasilonej WNP, ściśle wyselekcjonowana grupa chorych hemodializowanych, otrzymujących go nieodpłatnie w ramach programu Narodowego Funduszu Zdrowia, powinna cechować się wysokim poziomem przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Światowa Organizacja Zdrowia szacunkowo ocenia, że w przypadku leczenia przewlekłego, średnio co drugi pacjent nie przestrzega zaleceń lekarza [20]. Zaskakujący wydaje się być fakt, że niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych nie dotyczy tylko chorób skąpo-objawowych i przewlekłych ale także tych o dynamicznym przebiegu [11, 19]. Populacja pacjentów hemodializowanych jest jednak wyjątkowa, gdyż pomimo specyfiki charakterystycznej dla leczenia ambulatoryjnego, chorzy mają kontakt z personelem medycznym zdecydowanie częściej tzn. średnio 3 razy w tygodniu, co sprzyjać powinno poprawie współpracy. Mając jednak na uwadze dość częste i liczne działania niepożądane, niebagatelne koszty terapii oraz specyfikę współpracy z chorymi hemodializowanymi wydaje się być celowe monitorowanie nie tylko skuteczności leczenia ale także przestrzegania przez pacjentów otrzymywanych od lekarza zaleceń terapeutycznych.

Cel pracy

Celem pracy była ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych stosowania doust-



Rycina 1
Schemat zmiany dawki cynakalcetu do chwili osiągnięcia dawki docelowej.
The scheme of the dose adjustment to the cinacalcet target dose.

nego cynakalcetu przez chorych przewlekle hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc.

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono w Oddziale Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 1 w Łodzi, w formie otwartej próby, do której włączono 56 chorych (26 mężczyzn i 30 kobiet) w wieku 36-75 lat, przewlekle hemodializowanych 3 razy w tygodniu, średnio po 4 godziny 15 minut. Do badania zakwalifikowano pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, dializowanych od co najmniej 6 miesięcy, bez ciężkich chorób współistniejących. W celu kwalifikacji do leczenia cynakalcetem posłużono się kryteriami programu Narodowego Funduszu Zdrowia pt: Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Kryteria obejmowały chorych z: objawową wtórną nadczynnością przytarczyc, przewlekle hemodializowanych, z przeciwwskazaniami do paratyreidektomii (również nie wyrażających zgody na leczenie zabiegowe) oraz stężeniem iPTH > 500 pg/ml [23]. Leczenie cynakalcetem rozpoczęto od dawki 30mg i modyfikowano w zależności od comiesięcznych wyników oznaczeń iPTH zwiększając lub zmniejszając dawkę o 30mg na wizytę (rycina 1). U większości chorych dodatkowo zastosowano leczenie alfacalcydolem (od 0,25 do 0,5 µg / dobę) wg wskazań. Wszyscy chorzy jako podstawowe leczenie otrzymywali także węglan wapnia. Jego dawki były okresowo modyfikowane wg potrzeb i wynosiły od 4,6 do 4,9 g/dobę. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc i wynikających z niej zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej zostało zoptymalizowane tak by u jak

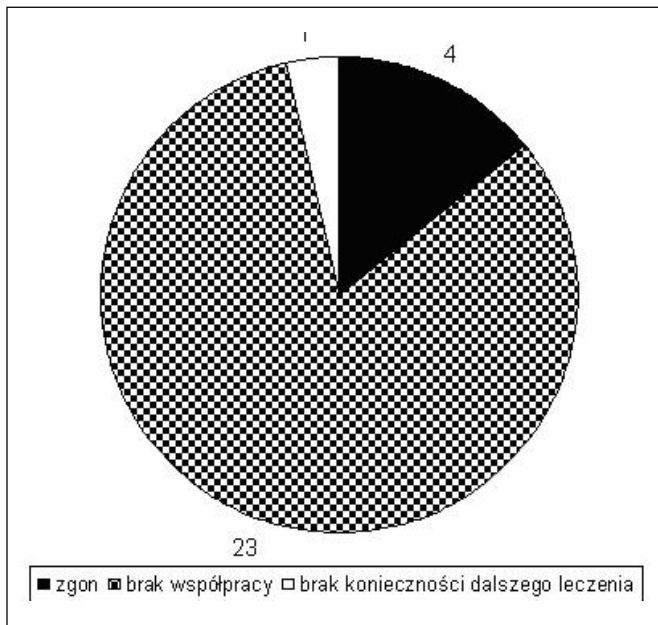
największej liczby chorych udało się osiągnąć pożądane wartości docelowe [14].

U wszystkich chorych, przez cały czas trwania badania, stosowano zindywidualizowane leczenie cukrzancem żelaza i czynnikami stymulującymi erytropozę [9] w celu utrzymania wartości stężenia hemoglobiny pomiędzy 10,0 a 12,0 g/dl.

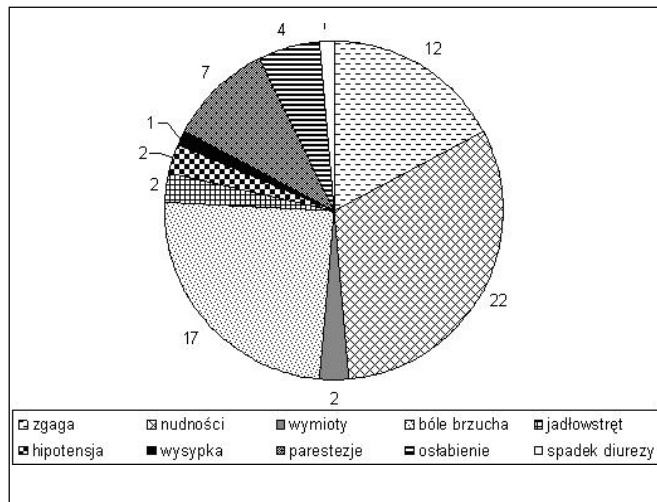
Optymalizacja suchej masy ciała oraz właściwy dobór leków hipotensyjnych, w zależności od indywidualnych wskazań, pozwoliły na utrzymanie wartości ciśnienia tętniczego krwi w zakresach referencyjnych dla chorych hemodializowanych według K/DOQI to jest maksymalnie do 140/90 mmHg przed i 130/80 mmHg po hemodializie [10].

Wszyscy pacjenci dializowani byli przy użyciu urządzeń Fresenius 4008 (zoptymalizowano dializy tak, by zakładany KT/V wynosił 1,2) standardowym płynem wodorowęglanowym o zawartości Ca - 1,25 mmol/l, Mg - 0,75 mmol/l i glukozy 5,5 mmol/l. Oznaczenie parametrów biochemicznych i morfologii krwi wykonywano przed zabiegiem hemodializy za pomocą rutynowo stosowanych technik laboratoryjnych. Chorych poddawano ocenie co 1 miesiąc.

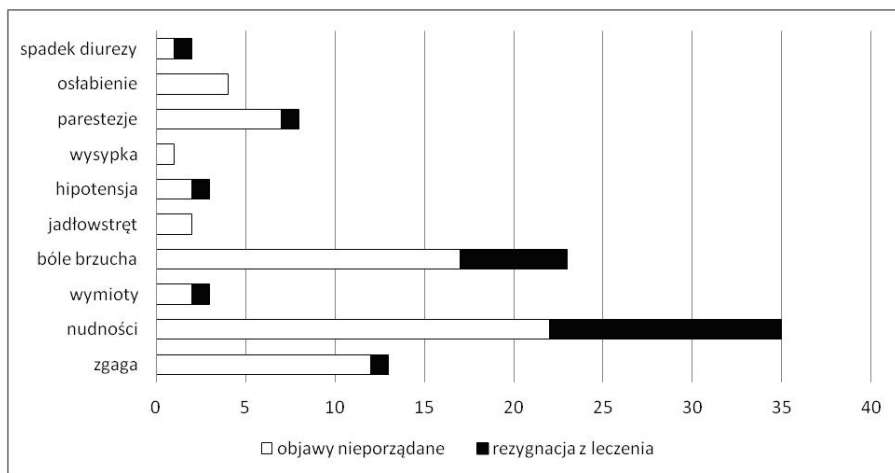
W prowadzonej dokumentacji Programu Terapeutycznego (indywidualne karty pacjentów) odnotowywano dane z wywiadów (o zaobserwowanych działaniach niepożądanych i ich nasileniu, a także uciążliwości), aktualnej dawce leku i wynikach badań laboratoryjnych oraz oceniano współpracę chorego w oparciu o regularność przyjmowania leku (szczegółowa informacja o ilości wydanych tabletek lub ich zwrocie). Stopień współpracy - przestrzegania zaleceń terapeutycznych - wyliczono jako procent rzeczywistego zużycia leków. Za dobrą współpracę uznano wynik > 70%,



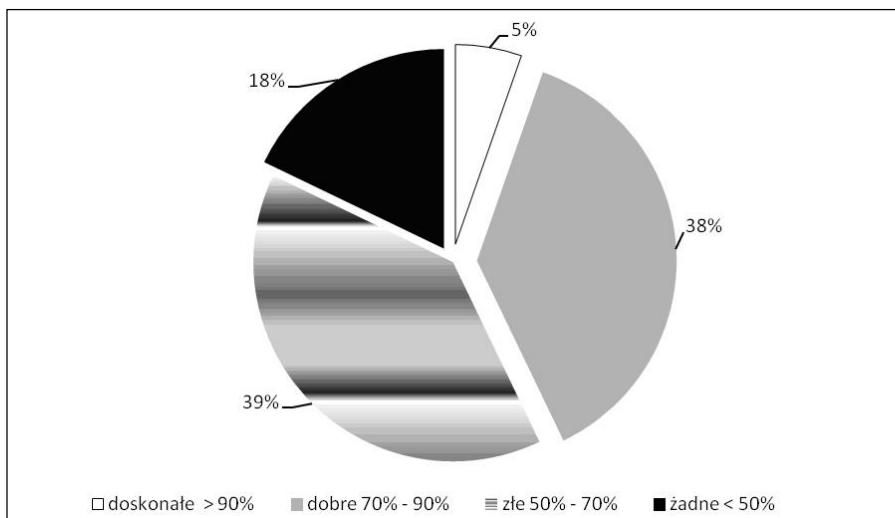
Rycina 2
Przyczyny zaprzestania leczenia cynakalcetem (liczba chorych).
Causes of cinacalcet treatment discontinuation (number of patients).



Rycina 3
Występowanie objawów niepożądanych w trakcie leczenia cynakalcetem (liczba zgłoszeń).
The occurrence of adverse events during cinacalcet treatment (number of events).



Rycina 4
Objawy niepożądane a rezygnacja z leczenia cynakalcetem (wg liczby pacjentów).
The occurrence of adverse events and cinacalcet treatment discontinuation (number of patients).



Rycina 5
Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych leczenia cynakalcetem.
Patients' adherence to the cinacalcet treatment.

obniżając o dziesięć punktów procentowych kryterium amerykańskie [7]. W przypadku przerwania programu odnotowywano przyczynę wstrzymania leczenia.

Analiza statystyczna obejmowała poszukiwanie korelacji pomiędzy poszczególnymi parametrami - z zastosowaniem korelacji rang Spearmana.

Wyniki

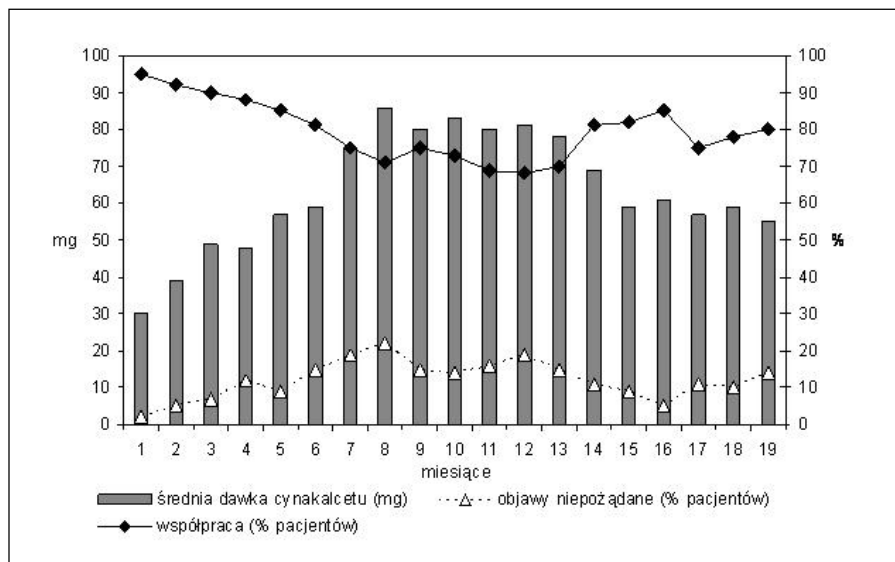
Z spośród 56 chorych leczonych cynakalcetem tylko 9 chorych kontynuowało leczenie przez pełny okres obserwacji tj. 24 miesiące. Maksymalnie w ośrodku jednocześnie leczonych było cynakalcetem 36 chorych, a obecnie kalcymimetyk otrzymuje 28 dializowanych. Rozkład przyczyn zaprzestania leczenia cynakalcetem przedstawia Rycina 2. Najczęstszym problemem był brak należytej współpracy - regularne przyjmowanie leku.

Każdy z 56 pacjentów leczonych kalcymimetykiem przynajmniej jeden raz zgłosił wystąpienie jednego lub więcej z objawów niepożądanych. Ogólna liczba zgłoszeń ubocznych efektów leczenia wyniosła 70. Występowanie poszczególnych objawów niepożądanych szczegółowo ilustruje Rycina 3. Leczeni cynakalcetem najczęściej zgłaszali dolegliwości takie jak nudności i ból brzucha, i te objawy były też najczęstszym powodem rezygnacji z dalszego leczenia - Rycina 4.

Ponad jedną trzecią chorych leczonych cynakalcetem nie przyjmowała leku regularnie, a u 10 badanych odnotowano przyjmowanie mniej niż połowy zalecanych dawek leku - Rycina 5.

Rycina 6 ilustruje porównanie nasilenia objawów niepożądanych i przestrzegania zaleceń terapeutycznych na tle średnich dawek cynakalcetu w poszczególnych miesiącach badania.

Pogarszanie się przestrzegania zaleceń terapeutycznych było odwrotnie proporcjonalne do zwiększającej się średniej dawki cynakalcetu (korelacja ujemna $r = -0,55$;



Rycina 6

Współpraca a nasilenie objawów niepożądanych na tle średniej dawki cynalkalcezu w kolejnych miesiącach. Patients' adherence versus the occurrence of adverse events, and cinacalcet mean doses in the background.

$p < 0,01$). Znamiennej statystycznie dodatnią korelację zaobserwowano pomiędzy nasileniem objawów niepożądanych a dawką cynalkalcezu ($r = 0,23$; $p < 0,05$).

U żadnego z chorych nie odnotowano wystąpienia epizodu tężyczki, skąpo-objawową hipokalcemię korygowano zwiększając dawkowanie węglanu wapnia, alfkalcydolu i/lub zmieniając stężenia wapnia w płynie dializacyjnym.

Dyskusja

Wtórna nadczynność przytarczyc i następcze zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej są główną przyczyną powikłań sercowo-naczyniowych i znacząco zwiększają śmiertelność wśród chorych hemodializowanych [3,12,22]. Leczenie WNP powinno dążyć do optymalizacji powyższych parametrów do zalecanych wg K/DOQI [14], co znacząco wydłuża czas przeżycia w tej grupie pacjentów [4]. Istotnym elementem leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc jest utrzymanie niskiego iloczynu wapniowo-fosforanowego zaś cynalkalcet jest lekiem pozwalającym na jego kontrolę, przede wszystkim pozytywnie wpływając na stężenie w surowicy krwi parathormonu (iPTH). Niestety, pomimo coraz doskonalszych leków, tylko część chorych dializowanych osiąga zalecane wartości stężeń wapnia, fosforu i iPTH [6,13]. Prowadzona w grupie badanej obserwacja skuteczności zastosowania cynalkalcezu w leczeniu WNP [25], wykazała „istotny statystycznie spadek stężenia średniego stężenia parathormonu we krwi (iPTH) z wyjściowo 954 do 702 pg/ml już drugim miesiącu leczenia”. Zwiększenie średniej dawki kalkymimetyku (z 30 mg stopniowo do 85 mg), w kolejnych 6 miesiącach, nie powodowało dalszej redukcji iPTH (po 8 miesiącach iPTH wynosiło 709 pg/ml) [25]. Brak rezultatów leczenia cynalkalcetem nie zawsze musi być związane z niedoskonałością terapii, a może natomiast zostać wywołany poprzez brak pełnej współpracy z chorym [8,20]. Najczęstsze formy nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych obejmują: nierozpoczęcie leczenia posiada-

nym lekiem, opóźnianie rozpoczęcia leczenia, nieświadome lub świadome pomijanie pojedynczych dawek leku, systematyczną zmianę częstości dawkowania leku, okresowe przyjmowanie zmniejszonej/zwiększonej liczby dawek leku, kilkudniowe przerwy w leczeniu (wakacje od leków) bądź przedwczesne kończenie kuracji [15]. Jednocześnie pacjenci nieprzestrzegających zaleceń zdają się nie rozumieć, iż nie stosując leku ściśle według wskazań lekarza, tracą szansę na poprawę wyników leczenia [20].

W naszym badaniu tylko 9 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cynalkalcetem kontynuowało je przez cały okres badania, zaś aż 43% chorych zakończyło terapię przedwcześnie. Warty zauważenia jest fakt, że tylko w 5 przypadkach zaprzestanie leczenia nie było spowodowane zaniedbaniem chorych lub, brakiem należytej współpracy (zgon - 4 pacjentów, w jednym przypadku nie było konieczności kontynuowania leczenia - normalizacja iPTH oraz pozostałych parametrów). Niepokojąco wysoki odsetek chorych rezygnujących z leczenia cynalkalcetem może być usprawiedliwiony poprzez częste występowanie objawów niepożądanych. W przeprowadzonym badaniu u każdego z chorych leczonych kalkymimetykiem wystąpił choć jeden skutek ubocznych terapii. I choć rozkład poszczególnych działań niepożądanych jest zbliżony do rozkładu podawanego przez producenta [5,16], to wczesne występowanie tych objawów oraz korelacja częstości ich występowania ze zwiększającą się dawką leku powinna prowadzić do wdrożenia działań mających na celu ograniczenie ich wpływu na przestrzeganie przez chorych zaleceń terapeutycznych. Odpowiednie zmotywowanie pacjenta powinno spowodować kontynuację terapii, pomimo występujących łagodnych działań niepożądanych [15]. Z drugiej jednak strony, obiektywne porównanie nasilenia objawów niepożądanych i rzeczywistych przyczyn rezygnacji z leczenia wskazuje, że były nimi te zaszerzowane jako dyskomfort (ból brzucha, nudności), nie zaś będące klinicznie niepokojącymi (np.: wymioty,

hipotensja czy parestezje).

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących leczenia doustnym cynalkalcetem stanowiło problem dla ponad 40% badanych. Tylko u 57% chorych uzyskano doskonałą lub dobrą współpracę. Wynik osiągnięty w naszym badaniu jest niemalże identyczny z rezultatami badania Ginhermana i wsp., w którym w ciągu 12 miesięcy średnio 56% chorych przestrzegało zaleceń terapeutycznych. Wyniki te są tym bardziej zaskakujące, że cynalkalcet w w/w badaniu był także w pełni refundowany (bezpłatny dla chorego), podobnie jak w programie NFZ [7].

W przypadku narastania iPTH, jego wzrost o każde 100 pg/ml zwiększa całkowite ryzyko zgonu oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych o odpowiednio 1 i 2 % [24]. Ten znaczący odsetek powinien motywować personel medyczny stacji dializ do nakłaniania chorych do przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Niestety, tak jak w przypadku innych chorób zagrażających bezpośrednio życiu, nie jest to element wpływający wystarczająco na motywację samego chorego do systematycznego leczenia. Jak pokazują statystyki, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych nawet w przypadku pacjentów z padaczką jest dalekie od ideału, gdyż nawet do 50% z nich nie stosuje się do zaleceń [19]. Świadomość zagrożeń wynikających z nieleczzonej własności choroby mogącej przynieść śmiertelne powikłania powinna, jednakże nie zawsze wpływa korzystnie na współpracę z chorymi dializowanymi [21].

Ocena współpracy z chorymi może być oparta nie tylko o monitorowanie stosowania się do zaleceń terapeutycznych (kontrola przyjmowania leku bądź realizowania recept) [7], ale także skuteczności terapii [18]. Brak efektu terapeutycznego może wskazywać częściej na gorszą współpracę, niż na niską skuteczność leczenia [8,18]. Monitorowanie stopnia stosowania się chorego do zaleceń może też przynieść dodatkowe korzyści w postaci uniknięcia niepotrzebnego zwiększania dawki leku [18]. W przypadku braku informacji o niewystarczającym stosowaniu się chorego do zaleceń terapeutycznych, niepotrzebne podnoszenie dawki może tylko nasilić objawy niepożądane po wznowieniu kuracji przez należnie zmotywowanego chorego, i prowadzić do rezygnacji z leczenia [18]. Jednocześnie planując terapię lekami obarczonymi dużą ilością nawet niegroźnych objawów niepożądanych należy pamiętać, że w takim przypadku konieczne jest zwrócenie szczególnej uwagi na przestrzeganie przez chorych zaleceń, w celu ograniczeniu zjawiska unikania przyjmowania leków (*non compliance*).

W przypadku zaniedbywania leczenia, nie do przecenienia są też koszty generowane przez tego typu zjawisko [2,17]. Dodatkowym aspektem niestosowania się do zaleceń terapeutycznych wśród chorych hemodializowanych leczonych cynalkalcetem, jest wynikające z limitowanego dostępu do leczenia, zjawisko selekcji pacjentów. Wybrana grupa chorych zakwalifikowanych do leczenia, a nie przestrzegająca zaleceń, wyklucza - uniemożliwia leczenie innym chorym, wstępnie zdyskwalifikowanym z przyczyn od nich niezależnych. Rodzi się więc pytanie czy w przypadku stwierdzenia na-

gminnego niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, zasadnym jest wykluczenie takich chorych z programów terapeutycznych i rekrutowanie kolejnych oczekujących.

Wnioski

Ścisłe wyselekcjonowana grupa chorych hemodializowanych, zakwalifikowanych do leczenia doustnego cynalkcetem w ramach programu terapeutycznego NFZ, wykazuje niski, nie przekraczający 57%, odsetek pacjentów współpracujących zgodnie z oczekiwaniemami leczącymi.

Piśmiennictwo

1. **Amann K., Tyralla K., Gross M.L. et al.:** Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin. Nephrol.* 2003, 60, (Suppl. 1), S13.
2. **Ansell B.J.:** Not getting to goal: the clinical costs of noncompliance. *J. Manag. Care Pharm.* 2008; 14: 9.
3. **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.
4. **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.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mimpara®.
6. **Frazae 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.
7. **Gincherman Y., Moloney K., Mckee C., Coyne D.W.:** Assessment of adherence to by prescription refill rates in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int.* 2010, 14, 68.
8. **Hughes D.A., Bagust A., Haycox A., Walley T.:** The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ* 2001, 10, 601.
9. **K/DOQI Clinical Practice Guideline and Practical Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: update of Hemoglobin target.** *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 50, 471.
10. **K/DOQI Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients.** *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 45, S1.
11. **Kardas P., Devine S., Golembesky A., Roberts R.:** A Systematic Review and Meta-Analysis of Misuse of Antibiotic Therapies in the Community. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005, 26, 106.
12. **Melamed M.L., Eustace J.A., Plantinga L.C. et al.:** Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis opatients: the CHOICE study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1650.
13. **Moe S., Druke T.B.:** Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus and calcium-phosphorus product. *Am. J. Nephrol.* 2003, 23, 369.
14. **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.
15. **Osterberg L., Blaschke T.:** Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, 487.
16. **PBAC Cinacalcet; Public Summary Document.**
17. **Peterson A.M., Takiya L., Finley R.:** Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia. *Pharmacotherapy* 2003, 23, 80.
18. **Pruijm M., Teta D., Halabi G. et al.:** Improvement in secondary hyperparathyroidism due to drug adherence monitoring in dialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2009, 72, 199.
19. **Rikir E., Grisar T., Sadzot B.:** Treatment compliance in epileptic patients. A frequent and complex problem. *Rev. Med. Liege.* 2010, 65, 366.
20. **Sabate E.:** Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, World Health Organization, 2003.
21. **Shastri J., Tran A., Covit A., Pepe J., Sherman R.A.:** Adherence to K/DOQI guidelines for calcium-based phosphate binders in clinical practice. *J. Renal Nutrition.* 2008, 18, 370.
22. **Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.:** Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1999, 56, S14.
23. **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**
24. **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.
25. **Zwiech R., Dryja P., Łacina D., Nykiel P., Sęk-Szczepanowska K., Bratkowska K., Pietrzak B., Chrul S.:** Wpływ alfakalcydol na skuteczność leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc cynalkcetem u chorych przewlekle hemodializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2012, 16, 6.