

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРИПАРАТИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ТЯЖЕЛЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Т.А. ГРЕБЕННИКОВА¹, И.И. ЛАРИНА², Ж.Е. БЕЛАЯ³, Л.Я. РОЖИНСКАЯ⁴

ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Минздрава РФ, Москва

¹научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий

²ординатор отделения нейроэндокринологии и остеопатий

³зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий, д.м.н.

⁴главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, д.м.н., профессор

Развитие послеоперационного гипопаратиреоза представляет собой наиболее часто встречающееся осложнение тиреоидэктомии и радикальных оперативных вмешательств в области шеи. Гипопаратиреоз характеризуется развитием гипокальциемии, недостаточностью паратгормона (ПТГ) и нарушением ремоделирования костной ткани. Традиционное лечение послеоперационного гипопаратиреоза заключается в компенсации гипокальциемии пероральными препаратами кальция и витамина D. Однако у части пациентов не удается достичь референсных значений уровня кальция на фоне данной терапии. Мы представляем описание клинического случая лечения послеоперационного гипопаратиреоза с выраженной клинической картиной на фоне трудно корригируемой гипокальциемии препаратом рекомбинантного человеческого гормона ПТГ 1-34 – терипаратида.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, гипокальциемия, тиреоидэктомия, паратгормон, терипаратид, третичный гиперпаратиреоз.



ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационная гипокальциемия представляет собой наиболее часто встречающееся осложнение тотальной тиреоидэктомии, а также может развиваться вследствие иных хирургических вмешательств в области шеи, при этом согласно данным различных исследований частота развития варьирует от 2% до 10% [1] и зависит, прежде всего, от квалификации хирурга и сложности проводимой операции [2-4].

Снижение уровня кальция крови развивается ввиду недостаточной секреции ПТГ вследствие нарушения кровоснабжения, повреждения или удаления околощитовидных желез в ходе хирургического вмешательства. Основным клиническим проявлением послеоперационного гипопаратиреоза является судорожный синдром, который возникает вследствие формирующегося электролитного дисбаланса. На фоне гипокальциемии и гиперфосфатемии нарушается трансмембранный транспорт ионов калия с увеличением его концентрации во внеклеточном пространстве, что приводит к возникновению потенциала действия и повышению нервно-мышечной возбудимости. [5] Спазм различных групп мышц, сопровождающийся болевым синдромом, обуславливает клиническую картину заболевания. При резком снижении уровня кальция может развиваться гипокальциемический криз с судорожной активностью гладкой мускулатуры, инициируя опасные для жизни бронхо- и ларингоспазм. [6]

Основной целью лечения послеоперационного гипопаратиреоза является улучшение качества жизни за счет компенсации гипокальциемии пероральными препаратами кальция в сочетании с активными метаболитами витамина D. [4, 7, 8] Для купирования гипокальциемического криза используется внутривенное введение препаратов кальция.

В большинстве случаев послеоперационная гипокальциемия носит транзиторный характер и через 4-6 недель нивелируется после спонтанного восстановления функции околощитовидных желез у 60-70% пациентов. [1] В

остальных случаях наблюдается хронический гипопаратиреоз с возможным развитием тяжелой гипокальциемии, требующей регулярного внутривенного введения парентеральных форм препаратов кальция, что значительно снижает качество жизни пациентов. [9, 10] Особо тяжелые случаи послеоперационной гипокальциемии наблюдаются у пациентов с сопутствующей патологией, усугубляющей дефицит кальция, вследствие нарушения абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта или чрезмерной потери кальция с мочой при заболевании почек. [11, 12]

В последние годы интенсивно разрабатываются новые лекарственные препараты, активно вмешивающиеся в фосфорно-кальцевый обмен. Одним из таких препаратов является рекомбинантный человеческий паратгормон (ПТГ 1-34, терипаратид, Форстео), зарегистрированный в России для лечения остеопороза. [13, 14] Однако в последние годы целый ряд исследований показали, что заместительная терапия гипопаратиреоза терипаратидом способствует поддержанию уровня кальция в пределах референсных значений и позволяет снизить дозу препаратов кальция и витамина D. [15, 16] Эффективность заместительной терапии послеоперационного гипопаратиреоза терипаратидом мы бы хотели продемонстрировать на примере клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 68 лет поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ с жалобами на парестезии в области лица, спазмы мышц лица и нижней челюсти, периодическое нарушение глотания, судороги икроножных мышц в ночное время, отсутствие чувствительности области левой лопатки и трех пальцев правой руки, которые возникли после перенесенной экстрафасциальной тиреоидэктомии и удаления аденомы околощитовидной железы.

Из анамнеза известно, что в 1999 году пациентка перенесла резекцию 2/3 желудка по Билрот 2 по поводу

jannabelaya@gmail.com

осложнений язвенной болезни желудка, вследствие чего развился вторичный гиперпаратиреоз на фоне синдрома мальабсорбции и дефицита витамина D. Менопауза наступила в возрасте 51 года, глюкокортикостероиды не получала.

В 2010 году у пациентки появилась слабость в нижних конечностях, что приводило к частым падениям. В 2011 году в возрасте 63 лет перенесла низкотравматичный перелом обеих лобковых и седалищных костей, после чего установлен диагноз остеопороз. Проведена денситометрия, показавшая снижение минеральной плотности костной ткани по Т-критерию в позвонках (L1 – L4) до -4,5SD, в шейке бедренной кости -4,3SD. После детального обследования был заподозрен вторичный гиперпаратиреоз на основании высокого уровня ПТГ (1287 пг/мл) в сочетании с умеренно пониженным уровнем кальция крови (2,06 ммоль/л) и высоким значением маркеров костного обмена (щелочная фосфатаза 1267 г/л). По результатам УЗИ околощитовидных желез выявлена гиперплазия околощитовидной железы. Компрессионные деформации позвонков на тот момент были исключены посредством боковой рентгенографии позвоночника. Данных за камнеобразование согласно результатам УЗИ почек не получено.

В 2014 году при госпитализации в ФГБУ ЭНЦ увеличение левой нижней околощитовидной железы было расценено как аденома (размером 1,8х1,2х1,1 см), впервые наблюдалось повышение уровня кальция до верхней границы нормы (табл. 1).

При обследовании костной системы выявлена отрицательная динамика в виде начальной компрессии тел Th6-8 и снижения минеральной плотности костной ткани в шейке бедра (табл. 2).

Кроме того, в 2012 году был выявлен многоузловой эутиреоидный зоб с максимальным размером узла 1,5х1,2х0,6 см. В 2015 году выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы, по результатам которой диагностирован папиллярный рак щитовидной железы.

В марте 2016 года на базе отделения хирургии ФГБУ ЭНЦ было проведено оперативное лечение в объеме эктрафасциальной тиреоидэктомии, удаление аденомы левой околощитовидной железы. Заболевание было расценено как третичный гиперпаратиреоз, гистологически подтверждена аденома околощитовидной железы, двусторонний папиллярный рак щитовидной железы. Послеоперационный период протекал с выраженной гипокальциемией (табл. 1), в связи с чем проводилась терапия активными метаболитами витамина D в сочетании с пероральными и парентеральными препаратами кальция, в том числе по месту жительства (внутривенное капельное введение глюконата кальция). На фоне заместительной терапии

левотироксином натрия в дозе 100 мкг достигнута медикаментозная компенсация послеоперационного гипотиреоза.

Спустя 6 месяцев после хирургического лечения пациентка поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ для компенсации тяжелой гипокальциемии, проявляющейся выраженной слабостью и судорогами на фоне терапии пероральными препаратами кальция в дозе 4000 мг/сут, альфакальцидола в дозе 2 мкг/сут, внутривенного введения глюконата кальция 40 мг каждые три дня.

При осмотре: рост 144 см (потеря в росте с молодости – 2 см), вес 57 кг, ИМТ = 27,5 кг/м². Отмечалось изменение осанки – выраженный кифоз в поясничном отделе позвоночника.

При поступлении в стационар в сентябре 2016 года уровень кальция общего был снижен до 1,64 ммоль/л, кальция ионизированного до 0,84 ммоль/л при относительной недостаточности ПТГ 22,5 пг/мл (по сравнению с длительным многолетним периодом гиперпаратиреоза с уровнем ПТГ в пределах 444-1257 пг/мл).

Маркеры костного обмена: С-концевой телопептид коллагена 1 типа 0,3 нг/мл (0,01 – 0,69), остеокальцин 33,91 нг/мл (11,0 – 43,0) – находились в пределах референсных значений. По результатам остеоденситометрии наблюдалась выраженная положительная динамика с достижением уровня остеопении (табл. 2), что, однако, не позволяет судить об истинном улучшении качества костной ткани, а обусловлено ускоренной минерализацией и торможением костного ремоделирования после удаления паратиромы в условиях относительной недостаточности ПТГ. По результатам боковой рентгенографии позвоночника диагностированы новые компрессионные переломы тел позвонков Th-5 и Th-9.

В связи с тяжелой гипокальциемией и ее выраженными клиническими проявлениями в стационаре проводилось пробное увеличение дозы пероральных препаратов кальция и активных метаболитов витамина D, которое оказалось неэффективным в связи с синдромом мальабсорбции. После чего пациентка была переведена на ежедневные внутривенные инфузии глюконата кальция в дозе 40 мл, на фоне которых отмечено повышение уровня кальция до субнормальных значений при динамическом исследовании (кальций общий 1,64 → 1,82 ммоль/л, кальций ионизированный 0,84 → 0,93 ммоль/л) (рис. 1).

Несмотря на улучшение самочувствия пациентки и нормализацию лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена, проведение ежедневных внутривенных инфузий представляется затруднительным в повседневных условиях и может значительно снизить качество жизни пациентки, поэтому был рассмотрен вопрос об альтернативном методе лечения.

Таблица 1

Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена исходно и после проведения хирургического вмешательства

Параметр/год	2011	2012	2014	2015	2016 После операции	Референсные значения, единицы измерения
ПТГ	1287	1147	444	454	22,54	15-65 пг/мл
Кальций общий	2,06	-	2,45	2,72	1,64	2,2-2,55 ммоль/л
Кальций ионизированный	-	0,98	1,25	1,4	0,84	1,03-1,29 ммоль/л
Фосфор	0,87	0,81	1,09	1,03	1,94	0,74-1,52 ммоль/л
Щелочная фосфатаза	1267	-	243	226	101	50-150 Ед/л
Остеокальцин	-	145,1	142,2	223	33,91	11-43 нг/мл
С-концевой телопептид коллагена 1 типа	-	2,54	1,87	2,2	0,36	0,01-0,69 нг/мл

Таблица 2

Динамика изменений МПК по результатам остеоденситометрии (Т-критерий) исходно и после проведения хирургического вмешательства

Область исследования/год	2011	2014	2015	2016
L1 – L4	-4,5	-4,1	-4,2	-2,4
Total hip	-4,3	-4,7	-3,4	-2,4
Radius 1/3	-	-5,1	-6,0	-4,2

Учитывая наличие у пациентки трудно корригируемой гипокальциемии с развитием парестезий, судорог, нарушением глотания в совокупности с прогрессирующим тяжелого генерализованного остеопороза с развитием новых низкотравматичных переломов тел позвонков, сопровождающихся болевым синдромом и нарушением чувствительности, была инициирована терапия терипаратидом в дозе 20 мкг 2 раза в сутки. Поскольку препарат не зарегистрирован в России по показанию гипопаратиреоза, а доза 20 мкг 2 раза в сутки не позиционируется для лечения остеопороза, пациентка подписала информированное согласие на введение препарата по данной схеме. Через несколько дней заместительной терапии терипаратидом (Форстео) в сочетании с пероральными препаратами кальция и витамина D отмечена выраженная положительная динамика в виде компенсации гипокальциемии: уменьшения парестезий и судорог, повышения кальция общего до 2,03 ммоль/л (2,1–2,55), кальция ионизированного до 0,99 ммоль/л (1,03–1,29) (рис. 1). На фоне постоянного лечения терипаратидом ожидается восстановление фосфорно-кальциевого обмена и процессов костного ремоделирования с возможным дальнейшим снижением дозы пероральных препаратов кальция и активных метаболитов D.

Лечение препаратом терипаратид в данном случае предпочтительно по двум причинам: во-первых, терипаратид как фрагмент ПТГ 1-34 является единственным возможным средством замещения недостатка собственного паргормона у данной пациентки, когда монотерапия препаратами кальция и витамина D неэффективна ввиду выраженного синдрома мальабсорбции. Во-вторых, препарат

обладает свойством стимуляции костеобразования, что является целью при генерализованном остеопорозе с множественными компрессионными переломами тел позвонков и является прямым показанием к его назначению, кроме того, другие препараты для лечения остеопороза противопоказаны данной пациентке в виду наличия гипокальциемии. В дальнейшем при стойкой компенсации гипопаратиреоза возможно снижение дозы терипаратида до 20 мкг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Риск развития послеоперационного гипопаратиреоза напрямую зависит от количества оставшихся функционирующих околощитовидных желез. В случае предшествующего нарушения всасывания, хирургического вмешательства на желудочно-кишечном тракте и высокой потребности в ПТГ риск развития гипокальциемии возрастает.

Традиционное лечение препаратами кальция и витамина D позволяет поддерживать уровень кальция крови на нижней границе нормы, тем самым предотвращая клиническую картину гипокальциемии. Тем не менее, данная терапия не всегда является эффективной, как правило, в виду резистентности к витамину D или, как в представленном обзоре клинического случая – симптома мальабсорбции, поэтому разработка альтернативных терапевтических подходов с использованием препаратов ПТГ является важным направлением в эндокринологии. [17] В настоящее время, в клинической практике используются две формы ПТГ: в виде полноразмерной молекулы ПТГ (1-84) [18-21] и обладающей равной биологической активностью укороченной форме ПТГ (1-34) [22-25]. Из них в России зарегистрирован только ПТГ 1-34. Оба препарата вводятся подкожно.

Несмотря на то, что послеоперационный гипопаратиреоз развивается вследствие дефицита ПТГ, терипаратид не одобрен в качестве заместительной терапии заболелания и зарегистрирован только в качестве анаболической терапии остеопороза в фиксированной дозе 20 мкг/сут. Рекомендуемый срок максимального лечения терипаратидом составляет не более 2-х лет из-за потенциального риска развития остеосаркомы, описанной в исследовании

на грызунах с открытыми зонами роста и при введении высоких доз препарата. [26] Однако проведенные в дальнейшем проспективные исследования показали эффективность и безопасность 4-летнего лечения гипопаратиреоза различной этиологии путем подкожного ежедневного введения ПТГ 1-34. [19] Кроме того, получены сведения о безопасности 5-летней терапии терипаратидом посредством непрерывной инфузии с помощью помпового насоса. [27, 28]

В качестве исключения, как в представленном клиническом случае, допускается назначение терипаратида не по прямым показаниям. При этом следует учитывать фармакокинетику препарата, короткий период пика действия, за счет чего для компенсации дефицита ПТГ необходимо выполнений 2-х инъекций терипаратида в сутки, а в исключительных случаях требуется установка помпового насоса с непрерывным введением препарата в течение суток. [24]

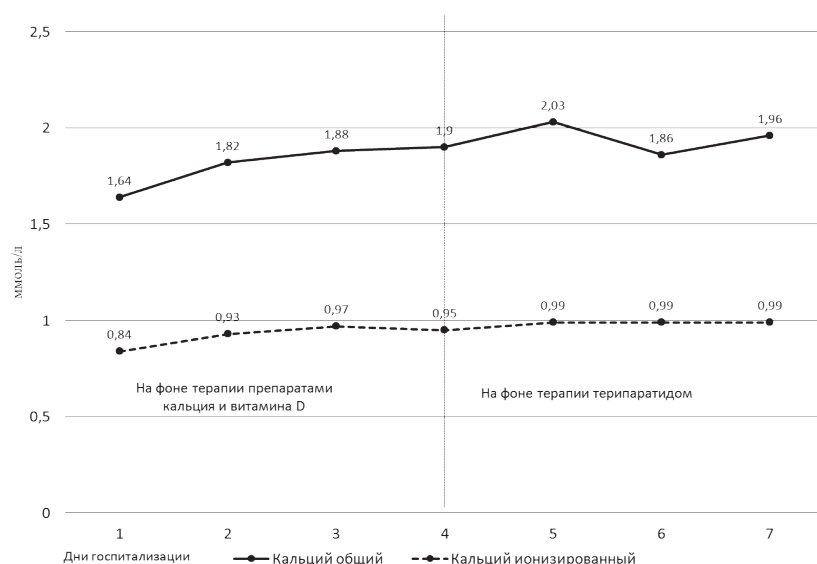


Рисунок 1.

Динамика изменения гипокальциемии на фоне проводимой терапии в стационаре

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение послеоперационного гипопаратиреоза препаратами паратгормона является патогенетически обоснованным и активно изучается в различных странах. В настоящее время имеется мало данных о безопасности терипаратида в долгосрочной перспективе, однако в особо тяжелых случаях по жизненным показаниям возможно его назначение в качестве заместительной терапии для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с трудно корригируемой гипокальциемией.

SUMMARY

The development of postsurgical hypoparathyroidism is the most frequent complication of thyroidectomy and radical surgical procedures on the neck. Hypoparathyroidism is a disorder characterized by hypocalcemia, parathyroid hormone (PTH) deficiency, and abnormal bone remodeling. Standard treatment of hypoparathyroidism consists of oral calcium and active forms of vitamin D. However, some patients fail to achieve the normalization of calcium levels with this therapy. We present a clinical case of postsurgical hypoparathyroidism with severe clinical presentation of hypocalcaemia treated with recombinant human PTH 1-34 – teriparatide.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
2. Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, et al. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2000;135(2):142-7.
3. Bergenfelz A, Jansson S, Martensson H, et al. Scandinavian Quality Register for Thyroid and Parathyroid Surgery: audit of surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 2007; 392(4): 445–451.
4. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol*. 2007; 121: 237–241.
5. Фархутдинова Л.М., Иванова М.А., Туник В.Ф. Гипопаратиреоз: современные представления и анализ клинического случая. *Архив внутренней медицины*. 2016;3(29):71-75. Doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-71-76.
6. Орлова Е.М., Экспертный Совет Российской ассоциации эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопаратиреоза у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2014;3:69-74. doi: 10.14341/probl201460369-74.
7. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26: 2317–2337. doi: 10.1002/jbmr.483.
8. Andrysiak-Mamos E, Zochowska E, Kaźmierczyk-Puchalska A, et al. Treatment of severe life threatening hypocalcemia with recombinant human teriparatide in patients with postoperative hypoparathyroidism – a case series. *Endokrynol Pol*. 2016;67(4):403-12. doi: 10.5603/EP.a2016.0051
9. Tachibana S, Sato S, Yokoi T, et al. Severe hypocalcemia complicated by postsurgical hypoparathyroidism and hungry bone syndrome in a patient with primary hyperparathyroidism, Graves' disease, and acromegaly. *Intern Med*. 2012;51:1869–1873.
10. Cecchi E, Grossi F, Rossi M, et al. Severe hypocalcemia and life-threatening ventricular arrhythmias: case report and proposal of a diagnostic and therapeutic algorithm. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12:265–268. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.265
11. Allo Miguel G, García Fernández E, Martínez Díaz-Guerra G, et al. Recalcitrant hypocalcaemia in a patient with post-thyroidectomy hypoparathyroidism and Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(3):344-7. doi: 10.1016/j.orcp.2015.09.001.
12. Hod T, Riella LV, Chandraker A. Recombinant PTH therapy for severe hypoparathyroidism after kidney transplantation in pre-transplant parathyroidectomized patients: review of the literature and a case report. *Clin Transplant*. 2015; 29: 951–957
13. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения. *Остеопороз и остеопатии*. 2013;2:32-40.
14. Белая Ж.Е. Костноанаболическая терапия остеопороза. Актуальные эндокринологические вопросы медицины активного долголетия: сахарный диабет, ожирение, остеопороз. 2016; 26-27.
15. Brandi ML. Hypoparathyroidism: the hormone replacement therapy is close. *Expert Rev. Endocrinol. Metab*. 2012;7(3):255-257.
16. Rejnmark L, Sikjaer T, Underbjerg L, Mosekilde L. PTH replacement therapy of hypoparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1529-36. doi: 10.1007/s00198-012-2230-4.
17. Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan;29(1):47-55. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.001.
18. Rubin MR, Sliney J, Jr, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporosis International*. 2010;21:1927–1934.
19. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of Hypoparathyroidism with PTH(1–84): A Prospective Four-Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:137–144. doi: 10.1210/jc.2012-2984
20. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1–84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2011;26:2358–2370. doi: 10.1002/jbmr.470.
21. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:275–283. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70106-2.
22. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1–34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4214–4220.
23. Winer KK, Sinaï N, Reynolds J, et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1–34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2010;95:2680–2688. doi: 10.1210/jc.2009-2464.
24. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):391-9. doi: 10.1210/jc.2011-1908.
25. Gafni RI, Brahim JS, Andreopoulou P, et al. Daily parathyroid hormone 1–34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1811–1820. doi: 10.1002/jbmr.1627.
26. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*. 2002;30(3):312-21.
27. Díaz-Soto G, Mora-Porta M, Nicolau J, et al. Efficacy and safety of long term treatment of unresponsive hypoparathyroidism using multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. *Horm Metab Res*. 2012;44(9):708-10. doi: 10.1055/s-0032-1308971.
28. Anon AO, Porta MM, Lopez CQ, et al. Treatment of unresponsive hypoparathyroidism when the oral route administration is not possible. *Endocrinology and Nutrition*. 2015;62(7):361-362.