

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРИПАРАТИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА С СОПУТСТВУЮЩИМ ОСТЕОПОРОЗОМ У БОЛЬНОЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Г.А. Батрак, А.Н. Бродовская, С.Е. Мясоедова

Кафедра терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметьевский просп., 8

Контакты: Светлана Евгеньевна Мясоедова tsetee@mail.ru

Цель работы — отразить эффективность применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза, ассоциированного с тяжелым системным остеопорозом, опираясь на данные клинического случая.

Материалы и методы. Пациентка Н., 69 лет, в анамнезе: резекция 2/3 желудка по Бильрот-2, мочекаменная болезнь, артериальная гипертензия; с 2011 г. неоднократно госпитализировалась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по поводу вторичного гиперпаратиреоза и тяжелого системного остеопороза. В 2016 г. выполнены тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы и удаление аденомы левой околощитовидной железы, после чего у пациентки развился послеоперационный гипопаратиреоз с тяжелой неконтролируемой гипокальциемией. В качестве заместительной терапии был применен синтетический аналог паратиреоидного гормона — терипаратид. Для написания работы использованы результаты обследования больной, выполненные во время стационарного лечения в эндокринологическом отделении ОБУЗ «ГКБ № 4» (Иваново) с 2016 по 2018 г., и данные выписок из ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2011 и 2016 гг.

Результаты. На фоне лечения терипаратидом у пациентки Н. по результатам 3-летнего наблюдения отмечен положительный клинический эффект: отсутствие судорожного синдрома, нормализация содержания общего и ионизированного кальция, отсутствие новых компрессионных переломов тел позвонков (по данным рентгенологического контроля). Поскольку восстановление функции околощитовидных желез после операции не произошло, применение данного препарата пациентке рекомендовано пожизненно.

Заключение. Заместительная терапия терипаратидом является оптимальным и патофизиологически обоснованным методом восполнения дефицита паратиреоидного гормона в исходе тиреоидэктомии при развитии послеоперационного гипопаратиреоза у пациентки с тяжелым системным остеопорозом и нарушением абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте. В процессе 3-летнего наблюдения четко прослеживаются положительные эффекты данного вида лечения в виде нормализации фосфорно-кальциевого обмена и увеличения костной массы при отсутствии каких-либо побочных эффектов.

Ключевые слова: терипаратид, послеоперационный гипопаратиреоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия, аденома паращитовидной железы, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, дефицит витамина Д, альфакальцитрол, остеопоротические переломы, препараты кальция

Для цитирования: Батрак Г.А., Бродовская А.Н., Мясоедова С.Е. Опыт длительного применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с сопутствующим остеопорозом у больной пожилого возраста. *Клиницист* 2018;12(2):51–5

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-2-51-55

EXPERIENCE OF LONG-TERM TERIPARATIDE USE FOR THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM ASSOCIATED WITH OSTEOPOROSIS IN ELDERLY PATIENT

G.A. Batrak, A.N. Brodovskaya, S.E. Myasoedova

Department of Therapy and Endocrinology, Institute of Postgraduate Education, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetyevsky Ave., Ivanovo 153012, Russia

The aim of study is to reflect the possibilities and effectiveness of teriparatide for the treatment of postoperative hypoparathyroidism associated with severe systemic osteoporosis, based on the data of the clinical case.

Materials and methods. Patient N., aged 69, having a history of resection of 2/3 of the stomach according by Bilrot-2, urolithiasis, hypertension; since 2011 has been repeatedly hospitalized in National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, for secondary hyperparathyroidism and severe systemic osteoporosis. In 2016 thyroidectomy was performed in connection with papillary thyroid cancer and removal of left parathyroid gland adenoma, after which the patient developed postoperative hypoparathyroidism with

severe uncontrolled hypocalcemia. As a replacement therapy, a synthetic analogue of parathyroid hormone, teriparatide, was used. For this work we used epicrisis of 2011–2016, as well as the results of the patient's examination performed during the inpatient treatment in the Endocrinology Department of City Clinical Hospital № 4 (Ivanovo) from 2016 to 2018.

Results. As a result of treatment with teriparatide in this patient, according to the results of a three-year follow-up, there is a positive clinical effect in the form of absence of convulsive syndrome, normalization of total and ionized calcium levels, absence of new compression fractures of vertebral bodies. Since the recovery of parathyroid gland function after surgery has not occurred, the use of this drug to the patient is recommended for the life term.

Conclusion. The study describes a clinical case involving teriparatide as a therapy for postoperative hypoparathyroidism in combination with severe systemic osteoporosis and impaired calcium absorption in an elderly patient. The clinical effect of this type of treatment over a period of 3 years was proved in the form of normalization of phosphorus-calcium metabolism and the processes of bone remodeling in the absence of any side effects.

Key words: teriparatide, postoperative hypoparathyroidism, hypocalcemia, hyperphosphatemia, parathyroid adenoma, osteoporosis, bone mineral density, vitamin D deficiency, alfacalcidol, osteoporotic fractures, calcium drugs

For citation: Batrak G.A., Brodovskaya A.N., Myasoedova S.E. Experience of long-term teriparatide use for the treatment of postoperative hypoparathyroidism associated with osteoporosis in elderly patient. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):51–5

Введение

Гипопаратиреоз — недостаточность функции околотитовидных желез, характеризующаяся снижением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии [1]. Наиболее частой причиной гипопаратиреоза служат деструктивные изменения в паращитовидных железах, вызванные хирургическим вмешательством [2, 3]. Основной целью лечения послеоперационного гипопаратиреоза является компенсация гипокальциемии пероральными препаратами кальция в сочетании с активными метаболитами витамина Д [4]. Тем не менее в некоторых случаях традиционное лечение пероральными препаратами кальция и витамина Д не позволяет достичь референсных значений кальция. Особую трудность в терапии нарушений фосфорно-кальциевого обмена при гипопаратиреозе представляет его сочетание с другой системной сопутствующей патологией, усугубляющей дефицит кальция, такой как остеопороз.

В последние годы интенсивно разрабатываются новые лекарственные препараты для нормализации фосфорно-кальциевого обмена. Одним из них является рекомбинантный человеческий ПТГ (1–34) [5]. Данный метод лечения активно изучается в различных странах.

Клинический случай

Больная Н., 69 лет, наблюдается в эндокринологическом отделении ОБУЗ «ГКБ № 4» (Иваново) с 2016 г. В анамнезе: резекция желудка по Бильрот-2 по поводу осложненной язвенной болезни желудка (1999 г.), многоузловой эутиреоидный зоб. В 2010 г. стала отмечать слабость в нижних конечностях, частые падения, переломы. В марте 2011 г. на основании денситометрического исследования, при котором был выявлен остеопороз поясничного отдела позвоночника (снижение минеральной плотности кости (МПК) до $-4,5$ SD по Т-критерию в L1 – L4) и остеопороз проксимального отдела бедрен-

ной кости (снижение МПК до $-4,3$ SD по Т-критерию), установлен диагноз тяжелого системного остеопороза.

В течение последующих лет неоднократно госпитализировалась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где в 2011 г. при ультразвуковом исследовании выявлено образование левой нижней околотитовидной железы, высокие значения ПТГ (1287 пг/мл) при умеренном снижении уровня кальция (2,06 ммоль/л), дефицит витамина Д (8,4 нг/мл). Был поставлен диагноз: «Остеомаляция. Вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина Д в исходе резекции желудка по Бильрот-2 по поводу осложненной язвенной болезни желудка».

На фоне проводимого лечения препаратами кальция и витамина Д положительной динамики не отмечали. Прогрессирование остеопороза привело к компрессии тел грудных позвонков (Th6 – Th8), а уровень кальция достиг верхней границы нормальных значений, что на фоне увеличения размеров аденомы околотитовидной железы было расценено как третичный гиперпаратиреоз.

В апреле 2016 г. в отделении хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России больной была выполнена тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы, удаление аденомы левой околотитовидной железы.

Послеоперационный период протекал с выраженной гипокальциемией: появились судороги мускулатуры лица и кистей рук, уровень общего кальция составил 1,69 ммоль/л. У больной был подтвержден диагноз послеоперационного гипопаратиреоза, в связи с чем проводилась терапия активными метаболитами витамина Д (альфакальцидол в дозе от 2 до 4 мкг/сут) в сочетании с пероральными и парентеральными препаратами кальция (кальция карбонат в дозе 4000–6000 мг/сут, внутривенное введение глюконата кальция 40 мг каждые 3 дня). Однако подобная терапия не приводила к стойкому эффекту.

В июле 2016 г. больная была госпитализирована в эндокринологическое отделение ОБУЗ «ГКБ № 4» (Иваново) для коррекции лечения гипопаратиреоза. К моменту поступления пациентку беспокоили постоянные

судороги мышц верхних конечностей, лица, нарушение глотания, боли в спине, чувство онемения и парестезии в кистях рук, снижение массы тела. Уровень общего кальция составлял 1,73 ммоль/л. В стационаре проводили пробное увеличение дозы пероральных препаратов кальция и витамина Д, что оказалось неэффективным в связи с синдромом мальабсорбции, сформировавшимся в исходе резекции желудка. У больной сохранялись жалобы на парестезии и судороги, а уровень кальция едва достигал субнормальных значений (общий кальций — 1,82 ммоль/л, ионизированный кальций — 0,93 ммоль/л). Выполнение постоянных внутривенных инфузий в амбулаторных условиях представлялось затруднительным для пациентки.

Спустя 6 мес после оперативного лечения отмечено прогрессирование тяжелого генерализованного остеопороза с развитием новых низкотравматичных переломов тел позвонков Th5 — Th9, с болевым синдромом и нарушением чувствительности в верхних конечностях. Таким образом, возник вопрос об альтернативном методе лечения.

В сентябре 2016 г. на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России была инициирована терапия терипаратидом в дозе 20 мкг 2 раза в сутки. Перед применением препарата было получено информированное согласие пациентки на данную терапию. На фоне проводимого лечения отмечено улучшение клинико-лабораторных показателей в виде компенсации гипокальциемии: уменьшение парестезий и судорог, повышение содержания кальция (общего — до 1,99 ммоль/л, ионизированного — до 1,02 ммоль/л), снижение уровня ПТГ до 20,11 пг/мл. Данный метод лечения был подтвержден ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в марте 2017 г. Поскольку восстановления функции окологипокальциемии спустя 1,5 года после операции не произошло, рекомендовано дальнейшее применение данного препарата. Пациентка амбулаторно наблюдалась эндокринологом г. Иванова, регулярно проходила стационарное лечение в эндокринологическом отделении ОБУЗ «ГКБ № 4».

Последняя госпитализация в эндокринологическое отделение ОБУЗ «ГКБ № 4» в феврале 2018 г. показала стойкий клинический эффект лечения терипаратидом: перестали беспокоить судороги, по данным биохимического исследования крови уровень общего кальция составлял 2,01 ммоль/л. Новых компрессионных переломов тел позвонков по данным рентгенологического контроля не выявлено. По результатам остеоденситометрии отмечена положительная динамика по сравнению с 2011 г. (снижение МПК по Т-критерию до $-2,4 SD$ в L1 — L4 и в проксимальном отделе бедренной кости), что свидетельствовало о восстановлении процессов костного ремоделирования. Помимо основной терапии, больная получала L-тироксин в дозе 150 мкг/сут с целью достижения супрессии тиреотропного гормона после тиреоидэктомии.

К настоящему времени больная наблюдается амбулаторно у эндокринолога, ревматолога и гастроэнтеролога г. Иванова. Таким образом, на фоне постоянного

лечения терипаратидом произошло восстановление регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что позволило снизить дозы препаратов кальция и витамина Д и значительно улучшило качество жизни пациентки. Установлена положительная динамика в течении остеопороза в виде увеличения костной массы.

Обсуждение

В настоящее время накоплено немало сведений, касающихся применения синтетических аналогов ПТГ в комплексном лечении гипопаратиреоза [6]. Терипаратид — генно-инженерный фрагмент молекулы ПТГ (1–34) относится к препаратам анаболической терапии остеопороза. Под анаболическим эффектом в данном случае понимается преимущественное действие на остеобласты, повышение продолжительности жизни костеобразующих клеток, замедление их апоптоза, увеличение дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту и, таким образом, усиление костеобразования в каждом цикле костного ремоделирования, а также активация моделирования в отдельных участках скелета, что доказано у человека по результатам костных биопсий [5, 7]. Терипаратид был более эффективен для увеличения МПК и снижения болевого синдрома в спине по сравнению с бисфосфонатами [8–10]. В мировой практике терипаратид используют для лечения остеопороза у лиц с высоким риском переломов (при уже имеющихся переломах, наличии множественных факторов их риска или невозможности использования других средств). Для лечения остеопороза препарат используют в дозе 20 мкг (1 инъекция в сутки).

В случае тяжелой гипокальциемии в комплексном лечении гипопаратиреоза препарат можно применять не по инструкции, а дважды в день. По результатам рандомизированного перекрестного исследования двукратный режим введения ПТГ (1–34) обеспечивал эффективное лечение гипопаратиреоза и в большей степени снижал вариабельность уровня сывороточного кальция в течение суток по сравнению с введением ПТГ (1–34) 1 раз в день [11]. Более длительное 3-летнее сравнительное рандомизированное исследование показало, что ПТГ (1–34) в режиме двукратных инъекций превосходит терапию кальцитриолом в сочетании с препаратами кальция, поддерживая нормокальциемию и стабильные показатели МПК (Z-критерий) у взрослых и детей с гипопаратиреозом [12, 13].

Уникальность данного клинического случая заключается в сочетании послеоперационного гипопаратиреоза с тяжелой сопутствующей гастроэнтерологической патологией, усугубляющей дефицит кальция. Вероятной причиной низкой эффективности терапии пероральными препаратами, на наш взгляд, является нарушение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта вследствие резекции желудка. Заместительная терапия ПТГ представляется единственно

возможным и патогенетически обоснованным методом лечения в описанной клинической ситуации, тогда как другие препараты для лечения остеопороза не могут быть применены ввиду неэффективности в условиях трудноконтролируемой гипокальциемии.

С учетом того, что применение ПТГ пациентке рекомендовано пожизненно, встает вопрос о безопасности его использования в долгосрочной перспективе. У крыс, получавших ежедневные инъекции данного препарата на протяжении почти всей жизни, дозозависимо возрастала частота остеосарком [14]. Поэтому клинические испытания ПТГ (1–34) были немедленно прекращены в ожидании заключения онкологов. Последние пришли к выводу, что развитие остеосарком у крыс не может служить доказательством аналогичного эффекта у человека. Клинические исследования ПТГ (1–34) возобновились.

Проведенные в дальнейшем проспективные исследования показали эффективность и безопасность 4-летнего лечения гипопаратиреоза различной этиологии путем подкожного ежедневного введения ПТГ (1–34) [15]. Кроме того, получены сведения о безопасности 5-летней терапии терипаратидом посредством

непрерывной инфузии с помощью помпового насоса [16, 17].

Наш опыт демонстрирует хорошую переносимость и безопасность применения терипаратида на протяжении 3 лет. Вместе с тем для более углубленного изучения данной проблемы требуются дальнейшие проспективные исследования с оценкой влияния ПТГ (1–34) на качество жизни, функцию почек, кальцификацию внутренних органов и риск переломов.

Заключение

Послеоперационный гипопаратиреоз у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, усугубляющей дефицит кальция, особенно в сочетании с синдромом мальабсорбции, — труднокорректируемое заболевание.

Заместительная терапия ПТГ (1–34) является оптимальным и патофизиологически обоснованным методом восполнения дефицита ПТГ в исходе тиреоидэктомии. В процессе 3-летнего наблюдения четко прослеживаются положительные эффекты данного вида лечения в виде нормализации фосфорно-кальциевого обмена и увеличения костной массы при отсутствии каких-либо побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с. [Endocrinology: national guideline. Eds. I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 1112 p. (In Russ.)].
2. Эндокринная хирургия. Под ред. И. И. Дедова, Н. С. Кузнецова, Г. А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2011. 346 с. [Endocrine surgery. Eds. I. I. Dedov, N. S. Kuznetsova, G. A. Melnichenko. Moscow: Litterra, 2011. 346 p. (In Russ.)].
3. Winer K.K., Zhang B., Shrader J.A. 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* 2015;100(7):391–9. DOI: 10.1210/jc.2011–1908.
4. 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.
5. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения. *Остеопороз и остеопатии* 2013; (2):32–40. [Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Anabolic therapy of osteoporosis. Teriparatide: effectiveness, safety and usability. *Osteoporoz i osteopatii* = *Osteoporosis and Osteopathias* 2013;(2):32–40. (In Russ.)].
6. Гребенникова Т.А., Беляя Ж.Е., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения. *Эндокринная хирургия* 2017;11(2):70–80. [Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A. Hypoparathyroidism: current view on the disease and new treatments. *Endokrinnyaya hirurgiya* = *Endocrine Surgery* 2017;11(2):70–80. (In Russ.)].
7. Marie P.J. Signaling pathways affecting skeletal health. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10(3):190–8. DOI: 10.1007/S11914-012-0109-0.
8. Body J. J., Gaich G.A., Scheele W.H. et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4528–35. DOI: 10.1210/jc.2002-020334.
9. Hadji P., Zanchetta J.R., Russo L. et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2012;23(8):2141–50. DOI: 10.1007/s00198-011-1856-y.
10. Miller P.D., Shergy W.J., Body J.J. et al. Long-term reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol* 2005;32(8):1556–62. PMID: 16078334.
11. Winer K.K., Yanovski J.A., Sarani B., Cutler G.B. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1–34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3480–6. DOI: 10.1210/jcem.83.10.5185. PMID: 9768650.
12. Winer K.K., Ko C.W., Reynolds J.C. 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 (9):4214–20. DOI: 10.1210/jc.2002-021736. PMID: 12970289.
13. Winer K.K., Sinaiti 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 Metab* 2010;95(6):2680–8. DOI: 10.1210/jc.2009-2464. PMID: 20392870.
14. Vähle J.L., Sato M., Long G.G. 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. DOI: 10.1080/01926230252929882. PMID: 12051548.
15. Cusano N.E., Rubin M.R., McMahon D. J. et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1–84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab 2013;98 (1):137–44. DOI: 10.1210/jc. 2012–2984.
16. 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-0032-308971. PMID: 23162103.
17. Anon A.O., Porta M.M., Lopez C.Q. et al. Treatment of unresponsive hypoparathyroidism when the oral route administration is not possible. Endocrinol Nutr 2015;62(7):361–2. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.03.006. PMID: 25959089.

Соблюдение прав больного и конфиденциальность

Пациент дал добровольное письменное информированное согласие на распространение информации. Материал, позволяющий установить личность больного, в публикации отсутствует.

Patient's rights and confidentiality

The patient gave voluntary written informed consent to the dissemination of information. Material that allows to identify the patient in the publication is missing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Батрак/Batrak G.A.: <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>
 А.Н. Бродовская/A.N. Brodovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0268-3696>
 С.Е. Мясоедова/S.E. Myasoedova: <https://orcid.org/0000-0001-9500-1011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.