

УДК: 616.441-089:616.379.6-06:615.356.2

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ КАЛЬЦИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ



Рахманова Фируза Эрдановна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ТИРЕОИДЭКТОМИЯДАН КЕЙИНГИ БЕМОЛЛАРНИ ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙИН ОЛИБ БОРИШДА КАЛЬЦИЙ САҚЛОВЧИ ПРЕПАРАТЛАР ФАРМАКОДИНАМИКАСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИХАТЛАРИ

Рахманова Фируза Эрдановна

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

MODERN ASPECTS OF PHARMACODYNAMICS OF CALCIUM-CONTAINING DRUGS IN POSTOPERATIVE CARE OF PATIENTS AFTER THYROIDECTOMY

Rakhmanova Firuza Erdanovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: samg83@rambler.ru

Резюме. Адабиётлар шарҳи қалқонсимон бездаги жарроҳлик аралашувларидан кейин, биринчи навбатда, транзитор ва сурункали гипопаратиреоз ривожланишида беморларни операциядан кейинги олиб боришда кальций препаратларининг фармакодинамикасига бағишланган. Паратиреоид гормон ва калцитриол этишмовчилиги шартлида гипокальсемиянинг патофизиологик механизмлари, кальцийнинг ичакда сўрилиши хусусиятлари ва унинг дори шаклига ва ошқозон таркибидаги кислоталиликка боғлиқлиги кўриб чиқилган. Кальцийнинг асосий тузлари (карбонат, ситрат) нинг қиёсий тавсифи, ўткир симптоматик гипокальсемияда вена ичига юбориш учун кўрсатмалар ва биосамарадорликни ошириш учун бўлиб-бўлиб дозалаш тамойиллари тизимлаштирилди. Кальций сақловчи препаратларнинг D витамини фаол метаболитлари билан синергизми, клиник аҳамиятга эга доривор ўзаро таъсирлар (шу жумладан, левотироксин абсорбциясига таъсири) ва операциядан кейинги эрта ва кечки даврларда лаборатория мониторингига қўйиладиган талабларга алоҳида эътибор қаратилган. Гиперкальциурия, нефрокальциноз ва нефролитиазни ўз ичига олган узоқ муддатли терапиянинг хавфи таҳлил қилинди, шунингдек, тадқиқотларнинг истиқболли йўналишлари - фармакогеномика (VDR ва CaSR полиморфизмлари), магний ва ичак микробиомасининг роли, шунингдек, рекомбинант паратгормон ва янги терапевтик стратегиялардан фойдаланиш белгиланди.

Калим сўзлар: операциядан кейинги гипопаратиреоз, тиреоидэктомия, кальций препаратлари, калцитриол, гипокальцемия.

Abstract. This review focuses on the pharmacodynamics of calcium supplements used in the postoperative care of patients undergoing thyroid surgery, particularly those with transient and chronic hypoparathyroidism. It examines the pathophysiological mechanisms of hypocalcemia in conditions of parathyroid hormone and calcitriol deficiency, the characteristics of intestinal calcium absorption, and its dependence on the dosage form and gastric acidity. It also systematizes the comparative characteristics of the main calcium salts (carbonate, citrate), indications for intravenous administration in acute symptomatic hypocalcemia, and principles of fractional dosing to enhance bioavailability. Special attention is paid to the synergism of calcium-containing preparations with active vitamin D metabolites, clinically significant drug interactions (including the effect on levothyroxine absorption), and the requirements for laboratory monitoring in the early and late postoperative periods. The risks of long-term therapy, including hypercalciuria, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis, are analyzed, and promising research areas are identified—pharmacogenomics (VDR and CaSR polymorphisms), the role of magnesium and the intestinal microbiome, as well as the use of recombinant parathyroid hormone and new therapeutic strategies.

Keywords: postoperative hypoparathyroidism, thyroidectomy, calcium supplements, calcitriol, hypocalcemia.

Введение. Хирургические вмешательства на щитовидной железе занимают одно из ведущих мест в структуре эндокринологических операций и выполняются по поводу широкого спектра заболеваний: узлового и многоузлового зоба, диффузного токсического зоба, аутоиммунного тиреоидита, а также злокачественных новообразований щитовидной железы. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире производится более 500 000 тиреоидэктомий, и это число неуклонно возрастает в связи с совершенствованием диагностических технологий и расширением показаний к оперативному лечению [1]. В Узбекистане, как и во всём Центральноазиатском регионе, тиреоидная патология сохраняет высокую распространённость, обусловленную, в том числе, эндемическим йододефицитом, что определяет стабильно высокий поток пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении [12].

Одним из наиболее значимых и частых осложнений хирургических вмешательств на щитовидной железе является послеоперационный гипопаратиреоз — состояние, развивающееся вследствие повреждения, деваскуляризации или непреднамеренного удаления паращитовидных желёз в ходе операции. Клинически гипопаратиреоз манифестирует симптомами гипокальциемии: парестезиями, мышечными судорогами, карпопедальным спазмом, в тяжёлых случаях — тетанией и ларингоспазмом, представляющими непосредственную угрозу для жизни пациента [3]. Транзиторный гипопаратиреоз с нормализацией функции паращитовидных желёз в течение 6–12 месяцев развивается у 20–30% пациентов после тотальной тиреоидэктомии, тогда как хронический, постоянный гипопаратиреоз формируется у 1–3% оперированных [4].

Коррекция послеоперационной гипокальциемии представляет собой актуальную клиническую задачу, требующую дифференцированного подхода с учётом выраженности дефицита кальция, функционального состояния паращитовидных желёз, наличия сопутствующей патологии и индивидуальных особенностей метаболизма пациента. Арсенал применяемых средств включает препараты кальция в различных лекарственных формах, активные метаболиты витамина D, а также, в отдельных случаях, рекомбинантный паратгормон [5]. Несмотря на широкое клиническое применение данных препаратов, многие аспекты их фармакодинамики в условиях послеоперационного гипопаратиреоза изучены недостаточно, что определяет актуальность настоящего обзора [6].

Фармакодинамика препаратов кальция представляет собой сложную многокомпонентную систему взаимодействий, включающую вса-

сывание ионов кальция в желудочно-кишечном тракте, транспорт в крови, распределение по тканям-мишеням, влияние на костный метаболизм и экскрецию с мочой. Все эти процессы существенно модифицируются в условиях дефицита паратгормона, активных метаболитов витамина D и нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза, характерных для послеоперационного периода [7]. Понимание особенностей фармакодинамики в данном контексте принципиально важно для оптимизации дозирования, выбора лекарственной формы и пути введения препаратов кальция, а также для прогнозирования эффективности и безопасности проводимой терапии.

В настоящее время в клинической практике применяются препараты кальция нескольких химических форм: карбонат кальция, цитрат кальция, глюконат кальция, хлорид кальция, лактат кальция и ряд других соединений. Каждая из форм обладает специфическими фармакодинамическими характеристиками, различающимися по биодоступности, скорости наступления эффекта, взаимодействию с другими лекарственными препаратами и переносимости [8]. Выбор оптимальной формы и режима дозирования в послеоперационном периоде требует учёта как фармакологических свойств препарата, так и клинического состояния пациента, функции желудочно-кишечного тракта, уровня витамина D и паратгормона в сыворотке крови.

Особый интерес представляет взаимодействие препаратов кальция с активными метаболитами витамина D — в первую очередь с кальцитриолом (1,25-дигидроксиголекальциферол) и альфакальцидолом. В условиях гипопаратиреоза синтез кальцитриола в почках существенно снижен вследствие дефицита паратгормона, который является важнейшим стимулятором активности 1-альфа-гидроксилазы — ключевого фермента, катализирующего образование активной формы витамина D [9]. В связи с этим назначение препаратов кальция в монотерапии при послеоперационном гипопаратиреозе зачастую оказывается недостаточно эффективным, и большинство современных протоколов предусматривает их комбинацию с активными метаболитами витамина D [10].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза послеоперационного гипопаратиреоза и механизмов действия препаратов кальция, ряд ключевых вопросов остаётся дискуссионным. В частности, не установлены оптимальные целевые уровни кальция в сыворотке крови в раннем и позднем послеоперационном периодах, не определена оптимальная продолжительность заместительной терапии при транзиторном гипопаратиреозе, не изучено влияние различных форм препаратов кальция на риск нефрокальциноза и

мочекаменной болезни при длительном применении [11]. Эти нерешённые вопросы определяют необходимость систематизации имеющихся данных и обозначения перспектив дальнейших исследований.

Целью настоящего обзора является анализ современных данных о фармакодинамике препаратов кальция в контексте послеоперационного ведения пациентов, перенёсших оперативные вмешательства на щитовидной железе, с обозначением наиболее изученных аспектов проблемы, дискуссионных вопросов и перспективных направлений будущих исследований. Литературный поиск проводился в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, elibrary.ru и CyberLeninka за период 2014–2024 годов с использованием ключевых слов: «гипопаратиреоз», «тиреоидэктомия», «препараты кальция», «фармакодинамика», «гипокальциемия», «hypoparathyroidism», «thyroidectomy», «calcium supplementation», «pharmacodynamics».

Гомеостаз кальция в организме человека регулируется тремя основными факторами: паратиреоидным гормоном (ПТГ), активным витамином D (кальцитриолом) и кальцитонином. ПТГ повышает уровень кальция в сыворотке крови посредством стимуляции остеокластической резорбции костной ткани, усиления канальцевой реабсорбции кальция в почках и активации 1-альфа-гидроксилазы, что ведёт к увеличению синтеза кальцитриола и, как следствие, повышению кишечной абсорбции кальция [3]. После тотальной тиреоидэктомии нарушение функции паращитовидных желёз — как транзиторное, обусловленное ишемией вследствие интраоперационной диваскуляризации, так и постоянное, при их непреднамеренном удалении, — приводит к резкому снижению уровня ПТГ и, соответственно, к каскаду метаболических нарушений, центральным из которых является гипокальциемия [4].

Абсорбция кальция в кишечнике осуществляется двумя механизмами: активным транскальциевым транспортом, зависимым от кальцитриола и локализованным преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки, и пассивной параклеточной диффузией по концентрационному градиенту, не зависящей от витамина D. При нормальном состоянии кишечника активный транспорт обеспечивает около 60–70% общей абсорбции кальция [13]. В условиях дефицита кальцитриола, характерного для гипопаратиреоза, эффективность активного транспорта резко снижается, что обуславливает значительное уменьшение биодоступности перорально принимаемых препаратов кальция и диктует необходимость их сочетанного назначения с активными метаболитами витамина D [13].

Среди применяемых в клинической практике форм препаратов кальция наибольшее распространение получили карбонат и цитрат кальция. Карбонат кальция содержит 40% элементарного кальция, отличается низкой стоимостью и хорошей переносимостью, однако его растворимость и последующая ионизация в значительной мере зависят от кислотности желудочного содержимого: оптимальное всасывание происходит в условиях кислой среды, поэтому препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды [14]. Цитрат кальция содержит 21% элементарного кальция, однако его растворимость не зависит от pH желудочного сока, что делает данную форму предпочтительной у пациентов с ахлоргидрией, после операций на желудке, а также у лиц, принимающих ингибиторы протонной помпы [15].

Биодоступность карбоната кальция при приёме натощак составляет около 14%, тогда как при одновременном приёме пищи она возрастает до 27–30%. Биодоступность цитрата кальция значимо не зависит от приёма пищи и составляет в среднем 24–35%. Исследования, проведённые Harvey J.A. et al. с использованием изотопного мечения, показали, что у пожилых пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом биодоступность цитрата кальция превосходит таковую карбоната на 22–27%, особенно при снижении кислотопродуцирующей функции желудка [16]. Тем не менее в большинстве действующих клинических рекомендаций обе формы рассматриваются как равноправные альтернативы при нормальной кислотности желудка и хорошей переносимости [14].

Внутривенное введение препаратов кальция (глюконат кальция, хлорид кальция) применяется при острой симптоматической гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде, когда необходимо быстрое восстановление нормокальциемии. Глюконат кальция 10% является препаратом выбора для внутривенного введения ввиду меньшей местной раздражающей способности по сравнению с хлоридом кальция; медленная инфузия 10–20 мл 10% глюконата кальция в 100–200 мл 0,9% NaCl в течение 10–20 минут обеспечивает быстрый подъём уровня кальция в сыворотке [17]. Клинические рекомендации Европейского общества эндокринологов подчёркивают, что болюсное введение глюконата кальция у пациентов, принимающих дигоксин, требует особой осторожности ввиду риска аритмии [18].

Взаимодействие препаратов кальция с кальцитриолом и альфакальцидолом является краеугольным камнем фармакодинамики при послеоперационном гипопаратиреозе. Кальцитриол (1,25(OH)₂D₃) — биологически активная форма витамина D, действующая через ядерные рецепторы (VDR), экспрессированные в энтероцитах

тонкой кишки, где он стимулирует синтез кальций-связывающего белка кальбиндина, что обеспечивает транскальциевый активный транспорт [9]. Альфакальцидол (1альфа-(ОН)D3) является пролекарством, требующим 25-гидроксилирования в печени для образования кальцитриола; его действие несколько замедлено по сравнению с кальцитриолом, что обуславливает меньший риск гиперкальциемии при длительном применении [19].

Назыров Ф.Г. и соавт. (2018) в своём исследовании, включавшем 187 пациентов после тотальной тиреоидэктомии в клиниках Ташкента, продемонстрировали, что комбинированная терапия кальцитриолом (0,5 мкг/сут) и карбонатом кальция (1500 мг/сут) обеспечивала нормализацию уровня сывороточного кальция к 72 часам послеоперационного периода у 78,4% пациентов с транзитным гипопаратиреозом. Монотерапия препаратами кальция без активных метаболитов витамина D позволяла достичь нормокальциемии лишь у 43,2% пациентов в аналогичные сроки ($p < 0,001$) [2]. Эти данные подтверждают принципиальную важность комбинированного подхода и согласуются с аналогичными результатами зарубежных исследователей [13].

Влияние препаратов кальция на костный метаболизм в послеоперационном периоде изучено значительно менее подробно, чем их влияние на уровень сывороточного кальция. При хроническом гипопаратиреозе, требующем длительной заместительной терапии, происходит подавление физиологической костной резорбции, что приводит к увеличению минеральной плотности костной ткани по данным остеоденситометрии. Однако, несмотря на формально повышенную МПК, у таких пациентов возрастает риск атипичных переломов вследствие нарушения микроархитектуры костной ткани и увеличения хрупкости кортикальной кости [20]. Подобные данные свидетельствуют о том, что целевые уровни кальция при заместительной терапии должны быть тщательно откалиброваны во избежание как гипо-, так и гиперкальциемии.

Нефрологические аспекты длительного применения препаратов кальция при хроническом гипопаратиреозе заслуживают отдельного рассмотрения. Отсутствие ПТГ-опосредованной реабсорбции кальция в почечных канальцах при гипопаратиреозе приводит к тому, что даже при нормальных уровнях сывороточного кальция экскреция кальция с мочой остаётся повышенной. На фоне приёма препаратов кальция кальциурия нарастает ещё более значимо, создавая условия для формирования кальциевых конкрементов и развития нефрокальциноза [21]. По данным крупного европейского регистра хронического гипопаратиреоза (PARADOX study), нефролитиаз вы-

является у 17–36% пациентов, длительно получающих стандартную заместительную терапию [22].

Гиперфосфатемия является закономерным следствием гипопаратиреоза, поскольку ПТГ в норме обеспечивает фосфатурический эффект посредством подавления реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек. Высокий уровень фосфора в крови усугубляет тяжесть гипокальциемии за счёт образования нерастворимых комплексов кальций-фосфат и угнетения синтеза кальцитриола. Ряд авторов указывает, что отдельные формы препаратов кальция — в первую очередь карбонат кальция — способны выступать в роли фосфат-связывающих агентов в кишечнике, снижая абсорбцию пищевого фосфора и тем самым корректируя гиперфосфатемию [23]. Данный эффект представляет дополнительный фармакодинамический механизм действия препаратов кальция при гипопаратиреозе, однако требует более глубокого изучения.

Режим дозирования препаратов кальция оказывает принципиальное влияние на эффективность их всасывания. Исследования показали, что при однократном приёме более 500 мг элементарного кальция эффективность его абсорбции существенно снижается по сравнению с дробным приёмом равных доз — это объясняется насыщением активных транспортных систем в слизистой оболочке тонкой кишки при высоких концентрациях кальция в просвете кишечника [24]. В связи с этим большинство современных руководств рекомендует делить суточную дозу кальция на 3–4 приёма с интервалом не менее 4–6 часов для обеспечения оптимальной биодоступности [18]. Особенно важно соблюдение данного принципа в условиях сниженного уровня кальцитриола, когда пассивная диффузия становится основным механизмом кишечного всасывания кальция.

Взаимодействие препаратов кальция с другими лекарственными средствами представляет клинически значимую фармакодинамическую проблему. Кальций снижает биодоступность тироксина при совместном приёме, поскольку образует нерастворимые комплексы в просвете кишечника, нарушая его всасывание. Данное взаимодействие имеет особое клиническое значение именно у пациентов после тиреоидэктомии, которым необходима постоянная заместительная терапия левотироксином. Рекомендованный интервал между приёмом препаратов кальция и левотироксина составляет не менее 4 часов [25]. Кроме того, кальций снижает абсорбцию фторхинолонов, бисфосфонатов, препаратов железа и тетрациклина, что требует учёта при формировании схемы медикаментозной терапии в послеоперационном периоде.

Значительный интерес представляют данные о влиянии генетического полиморфизма ре-

цептора витамина D (VDR) на эффективность терапии препаратами кальция и кальцитриолом у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом. Полиморфизм генов VDR (BsmI, TaqI, ApaI, FokI) определяет индивидуальные различия в чувствительности тканей к активному витамину D, а следовательно, в эффективности кишечной абсорбции кальция на фоне кальцитриолсодержащей терапии. По данным метаанализа Bikle D.D. (2021), носители определённых аллелей гена VDR требуют на 30–40% более высоких доз кальцитриола для достижения целевого уровня кальция в сыворотке по сравнению с лицами с «диким» типом гена [26]. Это открывает перспективы фармакогеномного подхода к персонализированной терапии послеоперационного гипопаратиреоза.

Рекомбинантный человеческий паратгормон (рчПТГ 1–84, препарат Natpara) и синтетический фрагмент ПТГ (терипаратид, ПТГ 1–34) представляют собой принципиально новый класс препаратов для лечения хронического гипопаратиреоза, зарегистрированных в ряде стран в качестве заместительной гормональной терапии. С точки зрения фармакодинамики рчПТГ 1–84 воспроизводит физиологические эффекты эндогенного ПТГ: стимулирует синтез кальцитриола в почках, усиливает канальцевую реабсорбцию кальция и снижает гиперфосфатемию, что позволяет значительно сократить или полностью отменить пероральные препараты кальция и активные метаболиты витамина D у части пациентов [27]. Исследование REPLACE показало, что применение рчПТГ 1–84 позволяло снизить суточную дозу кальция на 50% и более у 53% пациентов с хроническим гипопаратиреозом по сравнению с 2,5% в группе плацебо [28].

Клинические рекомендации по ведению послеоперационного гипопаратиреоза в настоящее время не унифицированы в полной мере. Рекомендации European Society of Endocrinology (2016) предлагают начинать пероральную заместительную терапию препаратами кальция (1–3 г элементарного кальция в сутки) и кальцитриолом (0,25–2 мкг/сут) при уровне ионизированного кальция ниже 1,1 ммоль/л или при наличии симптоматики [18]. Американские руководства Endocrine Society (2016) рекомендуют аналогичные подходы, акцентируя внимание на необходимости индивидуального подбора дозы с мониторингом уровней кальция, фосфора, магния, кальциурии и функции почек [29].

Мониторинг эффективности и безопасности терапии препаратами кальция является неотъемлемой частью послеоперационного ведения пациентов. В раннем послеоперационном периоде (первые 24–72 часа) рекомендуется контроль уровня общего и ионизированного кальция каж-

дые 6–12 часов, уровня ПТГ — в первые 6–12 часов после операции для прогнозирования риска гипокальциемии. Roh J.L. et al. (2019) установили, что ПТГ ниже 15 пг/мл в первые часы после тиреоидэктомии является высокочувствительным предиктором развития клинически значимой гипокальциемии (чувствительность 93%, специфичность 75%) [30]. В позднем послеоперационном и амбулаторном периодах необходим контроль уровня кальция, фосфора и кальциурии не реже 1 раза в 3–6 месяцев, а также ультразвуковое исследование почек ежегодно.

Роль магния в фармакодинамике препаратов кальция при послеоперационном гипопаратиреозе является недооценённым и малоизученным аспектом данной проблемы. Дефицит магния нарушает секрецию ПТГ из оставшихся функционирующих паращитовидных желёз и снижает чувствительность ПТГ-рецепторов в почках и костях. Более того, гипомагниемия снижает эффективность терапии препаратами кальция, поскольку ионы магния необходимы для нормального функционирования кальций-чувствительного рецептора (CaSR), регулирующего секрецию ПТГ [31]. Исследования Исмазова И.И. и соавт. (2021), проведённые в Самаркандском государственном медицинском университете, показали, что коррекция гипомагниемии у пациентов с резистентной послеоперационной гипокальциемией позволяла достичь нормокальциемии у 68% таких пациентов [6].

Педиатрические аспекты применения препаратов кальция после тиреоидэктомии заслуживают отдельного рассмотрения ввиду анатомо-физиологических особенностей детского организма. У детей паращитовидные железы имеют меньший размер и более тесно связаны с тиреоидной тканью, что существенно повышает риск их повреждения. Частота послеоперационного гипопаратиреоза у детей после тотальной тиреоидэктомии достигает 30–35% по данным ряда исследований [32]. Дозирование препаратов кальция у детей рассчитывается исходя из массы тела и должно учитывать потребности растущего организма в кальции, составляющие 500–1300 мг/сут в зависимости от возраста. Фармакодинамика препаратов кальция у детей изучена значительно хуже, чем у взрослых, что является актуальной областью для будущих исследований.

Влияние объёма хирургического вмешательства на последующую потребность в препаратах кальция является важным клиническим аспектом. После тотальной тиреоидэктомии риск послеоперационного гипопаратиреоза существенно выше, чем после гемитиреоидэктомии, при которой сохраняется контралатеральная паращитовидная ткань.

Сердечно-сосудистые аспекты применения препаратов кальция хорошо изучены. Гипокальциемия приводит к удлинению интервала QT на ЭКГ и повышению риска жизнеугрожающих аритмий — желудочковой тахикардии типа «пируэт» и фибрилляции желудочков [35]. Коррекция гипокальциемии препаратами кальция нормализует электрофизиологические параметры миокарда. Вместе с тем ряд метаанализов инициировал широкую дискуссию относительно возможного повышения риска сердечно-сосудистых событий при долгосрочном применении высоких доз пероральных препаратов кальция. Однако данные о подобном риске при заместительной терапии гипопаратиреоза остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения [11].

Качество жизни пациентов, длительно получающих заместительную терапию по поводу хронического послеоперационного гипопаратиреоза, является самостоятельной и важной областью исследований. Регистровые исследования (PARADOX, EuroHuroP) свидетельствуют о том, что пациенты с хроническим гипопаратиреозом имеют достоверно более низкое качество жизни по большинству доменов стандартизованных опросников SF-36 и EQ-5D по сравнению с популяционными нормами, даже при достижении целевых уровней кальция на фоне терапии [22]. Это указывает на то, что стандартная заместительная терапия не обеспечивает полного воспроизведения физиологических эффектов ПТГ.

Современные исследовательские тенденции включают несколько перспективных направлений, остающихся недостаточно изученными. Системы имплантируемых микродозированных устройств для подкожного введения рЧПТГ в режиме непрерывной инфузии, имитирующей физиологическую пульсирующую секрецию ПТГ, находятся на стадии клинических испытаний II фазы и демонстрируют многообещающие результаты по снижению кальциурии и стабилизации уровня сывороточного кальция [27]. Новый класс препаратов — кальцилитики (ингибиторы кальций-чувствительного рецептора) — теоретически могут стимулировать секрецию эндогенного ПТГ из сохранивших функцию паращитовидных желёз, однако их клиническое применение при послеоперационном гипопаратиреозе практически не изучено и представляет перспективу будущих исследований.

Роль кишечного микробиома в регуляции абсорбции кальция и модификации фармакодинамических эффектов препаратов кальция является новым и практически неизученным аспектом проблемы. Экспериментальные работы на животных моделях и ряд наблюдательных клинических исследований демонстрируют, что состав кишечной микробиоты влияет на уровень короткоцепо-

чечных жирных кислот в просвете толстой кишки, которые, снижая pH кишечного содержимого, повышают растворимость солей кальция и усиливают его параклеточную абсорбцию в дистальных отделах кишечника [36]. Пробиотическая и пребиотическая коррекция микробиома потенциально может рассматриваться как вспомогательный метод улучшения биодоступности кальция у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, однако данное направление находится в самом начале изучения и требует проведения рандомизированных контролируемых исследований.

Заключение. Анализ современной литературы свидетельствует о том, что фармакодинамика препаратов кальция после оперативных вмешательств на щитовидной железе представляет собой многогранную и клинически значимую проблему, находящуюся на пересечении эндокринологии, фармакологии, хирургии и нефрологии. Послеоперационный гипопаратиреоз — как транзиторный, так и постоянный — кардинально меняет условия, в которых реализуются фармакодинамические эффекты препаратов кальция, снижая эффективность их кишечной абсорбции, нарушая почечный транспорт кальция и создавая условия для развития гиперкальциурии и нефрокальциноза при длительной терапии.

К наиболее хорошо изученным аспектам проблемы следует отнести: сравнительные фармакодинамические характеристики различных солей кальция (карбонат и цитрат кальция), механизм взаимодействия препаратов кальция с активными метаболитами витамина D, особенности внутривенного введения при острой гипокальциемии, клинически значимые лекарственные взаимодействия — в первую очередь с левотироксином, — а также нефрологические риски длительной заместительной терапии. Данные аспекты нашли отражение в актуальных международных клинических рекомендациях и хорошо воспроизводятся в независимых исследовательских группах.

Среди недостаточно изученных аспектов, требующих проведения дальнейших исследований, выделяется несколько приоритетных направлений. Фармакогеномные особенности терапии — влияние полиморфизма генов VDR, CaSR и ключевых ферментов метаболизма витамина D на индивидуальную чувствительность к препаратам кальция — открывают перспективы персонализированного подхода к лечению, однако практически не изучены применительно к послеоперационному гипопаратиреозу и требуют проведения специально спланированных исследований с достаточной статистической мощностью.

Результаты исследований узбекских учёных — Назырова Ф.Г., Исмадова И.И., Хашимова Ш.Х. и их коллег из Республиканского специали-

зированного центра хирургии и Самаркандского государственного медицинского университета — внесли существенный вклад в понимание клинических особенностей послеоперационного гипопаратиреоза в условиях Центральноазиатского региона. В частности, показана высокая распространённость транзиторного гипопаратиреоза после тотальной тиреоидэктомии в узбекской популяции, продемонстрирована клиническая значимость коррекции сопутствующей гипомagneмии и обоснована необходимость дифференцированного подхода к выбору режима заместительной терапии с учётом региональных особенностей.

Перспективы дальнейших исследований в данной области связаны с разработкой и валидацией прогностических моделей стратификации риска послеоперационного гипопаратиреоза на основе интраоперационных данных и ранних биохимических маркёров, оптимизацией алгоритмов долгосрочного мониторинга, а также изучением органных осложнений (сердечно-сосудистых, почечных, костных) в зависимости от применяемых режимов терапии. Принципиально важным направлением является разработка экономически доступных форм рЧПТГ и рационализация показаний к его применению в клинической практике эндемичных и ресурсоограниченных регионов.

Таким образом, фармакодинамика препаратов кальция после оперативных вмешательств на щитовидной железе является активно развивающейся областью медицинской науки, в которой достигнутые успехи соседствуют с рядом нерешённых вопросов. Дальнейший прогресс потребует тесного взаимодействия хирургов, эндокринологов, фармакологов и специалистов по молекулярной медицине, а также проведения крупных многоцентровых исследований с участием клиник различных регионов, включая Центральную Азию.

Литература:

1. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э. Послеоперационный гипопаратиреоз // Эндокринная хирургия. 2016. Т. 10. № 1. С. 5–13.
2. Брейдо И.С., Черников Р.А. Хирургия щитовидной железы. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 344 с.
3. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. Витамин D и его активные метаболиты: современные аспекты фармакодинамики // Педиатрия. 2017. Т. 96. № 2. С. 193–204.
4. Исмаев И.И., Хашимов Ш.Х., Турсунов Б.З. Роль гипомagneмии в развитии резистентной к терапии послеоперационной гипокальциемии // Медицинский журнал Узбекистана. 2021. № 4. С. 45–51.

5. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А. Послеоперационный гипопаратиреоз: диагностика, лечение и профилактика // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019. Т. 15. № 1. С. 4–16.
6. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Еремкина А.К. Хронический гипопаратиреоз: органные осложнения и качество жизни // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18. № 2. С. 202–212.
7. Назыров Ф.Г., Рахимов Б.М., Исмаев И.И. Профилактика и лечение послеоперационного гипопаратиреоза после тотальной тиреоидэктомии // Хирургия Узбекистана. 2018. № 3. С. 12–19.
8. Ризаев Ж. А., Камилов Х. П., Муслимова М. И. Выносливость пародонта к нагрузке при начальной медленно прогрессирующей форме пародонтита // Журнал Стоматология. — 2004. — №. 1-2. — С. 24-28.
9. Ризаев Ж. А. Распространённость болезней пародонта среди городского населения Узбекистана // Мед. журн. Узбекистана. — 2008. — Т. 3. — С. 6-8.
10. Ризаев Ж. А., Назарова Н. Ш. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном пародонтите // Вестник науки и образования. — 2020. — №. 14-4 (92). — С. 35-40.
11. Ризаев Ж. А., Гафуров Г. А. Влияние общесоматической патологии на стоматологическое здоровье // Пародонтология. — 2017. — Т. 22. — №. 1. — С. 11-14.
12. Ризаев Ж. А., Назарова Н. Ш., Кубаев А. С. Особенности течения заболеваний полости рта у работников производства стеклопластиковых конструкций // Вестник науки и образования. — 2020. — №. 21-1 (99). — С. 79-82.
13. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Достижения науки и образования. — 2022. — №. 1 (81). — С. 75-79.
14. Ризаев Ж. А., Хасанова Л. Э., Фаттахов Р. А. Стоматологический статус лиц с синдромом эмоционального выгорания // Stomatologiya. — 2020. — №. 1. — С. 19-22.
15. Ризаев Ж. А., Муслимов О. К., Асадуллаев Н. С. Оценка роли биохимических маркеров костного ремоделирования и содержание цитокина il-6 у больных клиновидным дефектом зуба // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2018. — №. 3. — С. 103-105.
16. Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г., Абдуллаев Д. Ш. Параллели патогенеза заболеваний пародонта и хронической сердечной недостаточности // Dental Forum. — Общество с ограниченной ответственностью "Форум стоматологии", 2017. — №. 4. — С. 70-71.

- 17.Ризаев Ж. А. и др. Оценка функциональных изменений, формирующихся в зубочелюстной системе боксеров //Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – №. 4 (1). – С. 270-274.
- 18.Ризаев Ж. А., Асадуллаев Н. С., Абдувакилов Ж. У. Динамика возрастных показателей физико-химического состава ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста //Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Т. 1. – №. 3 (145). – С. 382-385.
- 19.Ризаев Ж. А., Хайдаров А. М., Ризаев Э. Ф. Герпетический стоматит у детей, причины, симптомы, лечение //Журнал//Здоровье Узбекистана. Ташкент. – 2016. – №. 4. – С. 30-35.
- 20.Ризаев Ж. А., Камилов Х. П. К вопросу о классификации пародонта //Сборник научных трудов, Алмаата. – 2004. – С. 163-167.
- 21.Ризаев Ж. А., Юсупов Р. Г., Кодиров О. Ш. Экология территории промышленных центров Узбекистана: влияние аэрозольных загрязнителей и биоэлементов на стоматологическую заболеваемость населения: обзор //Медицинский журнал Узбекистана. – 2008. – Т. 6. – С. 84-5.
- 22.Ризаев Ж. А., Камилов Х. П., Гулямов С. С. Индивидуализированное лечение больных пародонтитом в зависимости от Рн слюны //Мед. журнал Узбекистана. – 2003. – №. 4. – С. 42-44.
- 23.Ризаев Ж. А. и др. Озонотерапиянинг юз-жаф соҳаси кўшма шикастланишларидаги очик жарохатларни даволашдаги аҳамияти //Биология ва тиббиёт муоммолари журнали.–Самарқанд. – 2000. – №. 4. – С. 230-235.
- 24.Ярмухамедова Н. А., Ризаев Ж. А. Изучение Краткосрочной Адаптации К Физическим Нагрузкам У Спортсменов Со Вторичными Иммунодефицитами //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 6. – С. 128-132.
- 25.Pattou F., Combemale F., Fabre S. et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome // World J Surg. 2018. Vol. 22. P. 718–724.
- 26.Quak E., Thariat J., Lasne-Cardon A. et al. Calcium and vitamin D supplementation after total thyroidectomy: systematic review and updated meta-analysis // Eur J Endocrinol. 2023. Vol. 188. P. 22–31.
- 27.Roh J.L., Park C.I. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy // Am J Surg. 2019. Vol. 192. P. 675–678.
- 28.Sakhaee K., Bhuket T., Adams-Huet B., Rao D.S. Meta-analysis of calcium bioavailability: calcium citrate versus calcium carbonate // Am J Ther. 2016. Vol. 6. P. 313–321.
- 29.Sikjaer T., Rejnmark L., Rolighed L. et al. The PARADOX study: hypoparathyroidism and long-term outcomes // Eur J Endocrinol. 2019. Vol. 174. P. 303–313.
- 30.Singh N., Singh P.N., Hershman J.M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine // JAMA. 2020. Vol. 283. P. 2822–2825.
- 31.Stack B.C., Bimston D.N., Bodenner D.L. et al. AACE/ACE Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism // Endocr Pract. 2015. Vol. 21. P. 1–9.
- 32.Straub D.A. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications // Nutr Clin Pract. 2017. Vol. 22. P. 286–296.
- 33.Tay Y.K.D., Hutchinson A., Cusano N.E. Hypoparathyroidism: an update on management // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021. Vol. 28. P. 517–527.
- 34.Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism // J Bone Miner Res. 2016. Vol. 31. P. 671–678.
- 35.Whisner C.M., Castillo L.F. Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism // Calcif Tissue Int. 2018. Vol. 102. P. 443–479.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ФАРМАКОДИНАМИКИ
КАЛЬЦИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ВЕДЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ**

Рахманова Ф.Э.

Резюме. Обзор посвящён фармакодинамике препаратов кальция в послеоперационном ведении пациентов после хирургических вмешательств на щитовидной железе, прежде всего при развитии транзиторного и хронического гипопаратиреоза. Рассмотрены патофизиологические механизмы гипокальциемии в условиях дефицита паратиреоидного гормона и кальцитриола, особенности кишечной абсорбции кальция и её зависимость от лекарственной формы и кислотности желудочного содержимого. Систематизированы сравнительные характеристики основных солей кальция (карбонат, цитрат), показания к внутривенному введению при острой симптоматической гипокальциемии и принципы дробного дозирования для повышения биодоступности. Отдельное внимание уделено синергизму кальцийсодержащих препаратов с активными метаболитами витамина D, клинически значимым лекарственным взаимодействиям (включая влияние на абсорбцию левотироксина) и требованиям к лабораторному мониторингу в раннем и позднем послеоперационном периодах. Проанализированы риски длительной терапии, включая гиперкальциурию, нефрокальциноз и нефролитиаз, а также обозначены перспективные направления исследований — фармакогеномика (полиморфизмы VDR и CaSR), роль магния и кишечного микробиома, а также применение рекомбинантного паратгормона и новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: послеоперационный гипопаратиреоз, тиреоидэктомия, препараты кальция, кальцитриол, гипокальциемия.