

Лекарственно-индуцированная гипокальциемия

А.И. Листратов¹, <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>, alexanderlistratoff@yandex.ru

О.Д. Остроумова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

М.В. Клепикова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>, pelageam@mail.ru

Е.В. Алешкович³, <https://orcid.org/0000-0002-3426-5467>, elena.aleshkovitch@yandex.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

Резюме

Гипокальциемия (ГКа) является одним из основных водно-электролитных нарушений в клинической практике. Острое снижение уровня кальция в сыворотке может приводить к судорогам, желудочковым аритмиям, бронхо- и ларингоспазму. Результатами хронической ГКа могут быть дезориентация, спутанность сознания. Чтобы предотвратить данные осложнения, необходимо тщательно оценивать факторы риска снижения уровня кальция. Одним из таких факторов являются лекарственные средства (ЛС) – в таком случае идет речь о лекарственно-индуцированной (ЛИ) ГКа. Список препаратов-индукторов ЛИ ГКа довольно обширен, но ведущую роль в развитии данного нарушения играют препараты для лечения остеопороза, противоопухолевые, противотуберкулезные и противоэпилептические препараты. При приеме золендроновой кислоты ЛИ ГКа наблюдается с частотой до 39%. При приеме иматиниба, таргетного противоопухолевого ЛС, снижение уровня кальция наблюдалось в 40% случаев. Патологическими механизмами ЛИ ГКа могут являться снижение костной резорбции, снижение концентрации витамина D, ингибирование действия паратиреоидного гормона и нарушение всасывания кальция. Факторами риска в большинстве случаев ЛИ ГКа являются дефицит витамина D и гипомагниемия. Острое снижение уровня кальция приводит к симптомам нервно-мышечной возбудимости, нарушениям на электрокардиограмме (ЭКГ) и электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Основа лечения ЛИ ГКа – отмена препарата-индуктора, назначение кальция и витамина D. Основными методами профилактики ЛИ ГКа являются определение уровня кальция и витамина D перед началом терапии препаратами-индукторами, коррекция их уровня. Также важно назначение дополнительного количества кальция и витамина D во время терапии такими ЛС. Осведомленность лечащих врачей о проблеме ЛИ ГКа, тщательная оценка ее факторов риска и профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D будут способствовать эффективному предотвращению тех серьезных осложнений, к которым приводит снижение уровня кальция в клинической практике.

Ключевые слова: гипокальциемия, лекарственно-индуцированная гипокальциемия, лекарственные средства, нежелательные реакции, бисфосфонаты

Для цитирования: Листратов А.И., Остроумова О.Д., Клепикова М.В., Алешкович Е.В. Лекарственно-индуцированная гипокальциемия. *Медицинский совет*. 2021;(14):164–175. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-164-175>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced hypocalcemia

Alexander I. Listratov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>, alexanderlistratoff@yandex.ru

Olga D. Ostroumova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Maria V. Klepikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>, pelageam@mail.ru

Elena V. Aleshkovich³, <https://orcid.org/0000-0002-3426-5467>, elena.aleshkovitch@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Hypocalcemia (HCa) is one of the main water-electrolyte disturbances in clinical practice. An acute decrease in serum calcium levels can lead to seizures, ventricular arrhythmias, bronchospasm and laryngospasm. Chronic HCa can result in disorientation and confusion. To prevent these complications, the risk factors for low calcium levels must be carefully evaluated. One of these factors is drugs, in which case we are talking about drug-induced (DI) HCa. The list of drugs-inducers of DI HCa is quite extensive, but the leading role in this disorder is played by drugs for the treatment of osteoporosis, antineoplastic and antiepileptic drugs, as well as drugs for anti-tuberculosis therapy. When taking zoledronic acid, DI HCa is observed with a frequency of up to 39%. When taking imatinib, a targeted anticancer drug, a decrease in calcium levels was observed in 40% of cases. The pathophysiological mechanisms of DI HCa can be a decrease in bone resorption, a decrease in the concentration of vitamin D, inhibition of the action of parathyroid hormone and impaired calcium absorption. Risk factors in most cases of DI HCa are vitamin D deficiency and hypomagnesemia. An acute decrease in calcium levels leads to symptoms of neuromuscular excitability, abnormalities

on the electrocardiogram (ECG) and electroencephalogram (EEG). The basis for the treatment of DI HCa is the drug withdrawal and the appointment of calcium. It is also necessary to prescribe vitamin D. The main methods of prevention of DI HCa are to determine the level of calcium and vitamin D before starting therapy with culprit medication, and to correct its level. It is also important to prescribe additional amounts of calcium and vitamin D during therapy with such drugs. Awareness of the attending physicians about the problem of DI HCa, a thorough assessment of its risk factors and the prophylactic administration of calcium and vitamin D preparations will help to effectively prevent those serious complications resulting from a decrease in calcium levels in clinical practice.

Keywords: hypocalcemia, drug-induced hypocalcemia, drugs, adverse drug reaction, bisphosphonates

For citation: Listratov A.I., Ostroumova O.D., Klepikova M.V., Aleshckovich E.V. Drug-induced hypocalcemia. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):164–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-164-175>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кальций (Ca^{2+}) играет ключевую роль в большом числе фундаментальных биологических процессов: от его концентрации зависят проницаемость и электрическая активность мембран, сократимость мышечных клеток, многие другие физиологические процессы, Ca^{2+} является IV фактором свертывания крови [1]. Более чем 99% Ca^{2+} в организме в виде гидроксиапатита находится в костях, составляя их основу, а также являясь резервуаром, из которого Ca^{2+} может поступать в кровь. В сыворотке крови Ca^{2+} находится в 3 формах: связанный с белками, связанный с анионами, такими как фосфат, карбонат и оксалат, и ионизированный (свободный) Ca^{2+} . На долю Ca^{2+} , связанного с белками, приходится около 40% сывороточного Ca^{2+} , в связанном виде он неактивен и не используется тканями. В плазме крови Ca^{2+} связывается в основном с альбумином и глобулином, а в клетках – с кальмодулином [2]. Ca^{2+} , связанный с анионами, транспортируется по организму и абсорбируется тканями, его доля составляет около 9% сывороточного Ca^{2+} . Свободный Ca^{2+} , на долю которого приходится 51% сывороточного Ca^{2+} , исполняет основную биологическую роль [3]. Уровень общего Ca^{2+} в организме поддерживается на уровне 2,12–2,6 ммоль/л, уровень свободного – на уровне 1,16–1,31 ммоль/л [4].

Гипокальциемия (ГКа) – снижение уровня общего $\text{Ca}^{2+} < 2,12$ ммоль/л, ионизированного $\text{Ca}^{2+} < 1,16$ ммоль/л [5]. ГКа может случайно обнаруживаться при лабораторном исследовании, но может сопровождаться развитием клинической симптоматики и быть причиной возникновения жизнеугрожающих осложнений [6]. Острая ГКа может сопровождаться развитием таких симптомов, как судороги, нарушения ритма сердца, ларинго- и бронхоспазм [7]. Некорректное лечение острых состояний, вызванных ГКа, ассоциировано со значимым увеличением заболеваемости и смертности [5]. Следовательно, профилактика данного электролитного нарушения чрезвычайно важна. Для эффективной профилактики и этиотропного лечения ГКа врачам разных специальностей необходимо знать о модифицируемых этиологических факторах данного электролитного нарушения. К одним из таких факторов

относятся лекарственные средства (ЛС). В случае, когда ГКа возникает вследствие приема ЛС, применяется термин «лекарственно-индуцированная гипокальциемия» (ЛИ ГКа) [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ

ГКа в целом классифицируется на группы в зависимости от этиологического фактора [8]:

■ Нарушение регуляции кальций-фосфор-магниевого обмена:

- дефицит паратиреоидного гормона (ПТГ);
- нарушение баланса других гормонов, регулирующих кальций-фосфор-магний обмен;

■ Функциональная гипокальциемия;

■ Токсигенная и ятрогенная гипокальциемия – к данной подгруппе и относится ЛИ ГКа.

В свою очередь, ЛИ ГКа подразделяется на [5]:

■ ГКа с низким уровнем ПТГ – перегрузка железом (например, при применении таких ЛС, как деферазирокс, цинакальцет);

■ ГКа с высоким уровнем ПТГ:

- ЛС с хелатирующими свойствами (этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), фоскарнет);
- ЛС, приводящие к резистентности к витамину D или его дефициту (фенитоин, карбамазепин, изониазид, теofilлин, рифампицин);
- ингибиторы резорбции костной ткани (бисфосфонаты, деносумаб);
- прочие ЛС.

ЛИ ГКа является довольно распространенной нежелательной реакцией (НР) целого ряда различных ЛС. Группы препаратов и отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГКа, суммированы в *табл.* [3–49].

Уровни доказательности [30, р. 431–449]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и (или) постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

● **Таблица.** Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипocalcемии [3–49]

● **Table.** Drugs associated with the development of drug-induced hypocalcemia [3–49]

ЛС	Частота (%)	Механизмы	Уровень доказательности
Ингибиторы костной резорбции			
Бисфосфонаты			
Памидроновая кислота	17	Снижение мобилизации Ca^{2+} из костей, перераспределение Ca^{2+} в костную ткань	В
Золедроновая кислота	39		В
Алендроновая кислота	Нет данных		С
Ризедроновая кислота	Нет данных		С
Корректоры метаболизма костной ткани			
Стронция ранелат	Нет данных	Снижение мобилизации Ca^{2+} из костей	С
Антитела к RANKL			
Деносумаб	70	Снижение мобилизации Ca^{2+} из костей	В
Противоопухолевые препараты			
Антиметаболиты			
5-Фторурацил	65	Снижение продукции кальцитриола	В
Препараты платины			
Цисплатин	6–20	Снижение продукции кальцитриола	В
Карбоплатин	16–31		В
Ингибиторы тирозинкиназ			
Иматиниб	40	Влияние на рецепторы тирозинкиназ в почечных канальцах, ингибирование остеокластов и активация остеобластов	С
Сорафениб	Нет данных	Предполагается аутоиммунное влияние на паращитовидные железы либо нарушение секреции ПТГ	С
Акситиниб	Нет данных		С
Эрлотиниб	Нет данных		С
Сунитиниб	Нет данных		С
Противоопухолевые средства растительного происхождения			
Винкристин	Нет данных	Нарушение внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} вследствие повреждения микротрубочек	С
Винбластин	Нет данных		С
Эстрогены			
Эстрамустин	20	Ингибирование действия ПТГ на костную ткань	С
Противоопухолевые антибиотики			
Митрамицин	Нет данных	Ингибирование ПТГ, в т. ч. ингибирование костной резорбции, или резистентность к витамину D	С
Актиномицин	Нет данных	Ингибирование костной резорбции	С
Противозипелитические препараты (3–30%)			
Карбамазепин	6	Индукция цитохромов P450, что приводит к увеличению метаболизма витамина D	С
Окскарбазепин	Нет данных		С
Фенитоин	Нет данных		С
Вальпроевая кислота	Нет данных	Повреждение канальцев, увеличение выведения Ca^{2+} , связывание ионов Ca^{2+} в плазме	С

● **Таблица (окончание).** Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипocalциемии [3–49]

● **Table (ending).** Drugs associated with the development of drug-induced hypocalcemia [3–49]

ЛС	Частота (%)	Механизмы	Уровень доказательности
Противотуберкулезные препараты			
Рифампицин	Нет данных	Индукция цитохромов P450, что приводит к увеличению метаболизма витамина D	C
Изониазид	Нет данных		C
Ингибиторы протонной помпы			
Лансопразол	Нет данных	Снижение всасывания Ca ²⁺	C
Эзомепразол	Нет данных		C
Омепразол	Нет данных	Снижение всасывания Ca ²⁺ , ингибирование костной резорбции	C
Кальцимитетики			
Цинакальцет	5	Снижение концентрации ПТГ	B
Противовирусные препараты			
Фоскарнет	Нет данных	Образование комплексов, в результате происходит связывание ионизированного Ca ²⁺	B
Глюкокортикоиды*			
Преднизолон	Нет данных	Снижение всасывания Ca ²⁺ , снижение реабсорбции Ca ²⁺	C
Метилпреднизолон	Нет данных		C
Аденозинергические средства			
Теofilлин	Нет данных	Повреждение канальцев, снижение реабсорбции Ca ²⁺	C
Петлевые диуретики			
Фуросемид†	Нет данных	Снижение реабсорбции Ca ²⁺ , увеличение концентрации белков, что ведет к связыванию Ca ²⁺	C
Противоанемические средства			
Внутривенные препараты железа	Нет данных	Снижение концентрации витамина D, гипопаратиреоз вследствие накопления Fe в парацитовидных железах	C
Противоподагрические средства			
Колхицин**	Нет данных	Ингибирование костной резорбции	C
Хелатирующие агенты			
Деферазирокс	Нет данных	Неизвестно, возможно, перераспределение Ca ²⁺ в костную ткань	C
Блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил**	Нет данных	Не известен	C
Противогрибковые препараты			
Кетоконазол	Нет данных	Ингибирование синтеза витамина D	C

Примечание. * – только у пациентов с гипопаратиреозом, ** – только в случае передозировки. ЛС – лекарственное средство, ПТГ – паратиреоидный гормон, RANKL – лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора κB (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

ГКа является распространенным дизэлектrolитным нарушением: она встречается с частотой 18% у всех госпитализированных пациентов и у 90% госпитализированных в отделения реанимации [31]. В связи с тем, что дифференциальный диагноз ЛИ ГКа довольно обширен, в литературе отсутствуют оценки распространенности ЛИ

ГКа в целом. Однако возможно оценить частоту снижения уровня Ca²⁺ на фоне приема конкретных препаратов. Так, на фоне приема препарата для лечения остеопороза, золедроновой кислоты, ГКа в одном из клинических исследований наблюдалась с частотой 39% [11]. На фоне применения деносумаба – препарата, применяемого для лечения остеопороза у пациентов с метастазами в кости, – ГКа наблюдалась у 70% пациентов [13]. Частыми

препаратами-индукторами ЛИ ГКа являются противоопухолевые ЛС. Так, на фоне применения комбинации 5-фторурацила с лейковорином ГКа наблюдалась у 65% пациентов [32]. При применении карбоплатина частота ЛИ ГКа достигает 31% [33]. При использовании новых таргетных препаратов, таких как, например, иматиниб, ГКа наблюдалась в 40% случаев [34].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Снижение концентрации внеклеточного Ca^{2+} приводит к увеличению секреции ПТГ путем активации рецептора, чувствительного к Ca^{2+} , находящегося на клетках параситовидных желез [35]. ПТГ, в свою очередь, увеличивает канальцевую реабсорбцию, увеличивает резорбцию Ca^{2+} из костей и стимулирует продукцию 1,25-дигидроксивитамина D3 [2]. Витамин D стимулирует всасывание Ca^{2+} в кишечнике, регулирует высвобождение ПТГ и опосредует ПТГ-индуцированную резорбцию [36]. Данные механизмы кальциевого гомеостаза, действуя совместно, восстанавливают уровень сывороточного Ca^{2+} до нормальных значений в случае его снижения. ГКа возникает, когда в результате нарушения какого-либо из перечисленных механизмов не происходит должного восстановления уровня Ca^{2+} через почки, кишечник или кости [2]. Препараты-индукторы ГКа могут влиять на каждый из путей поддержания гомеостаза Ca^{2+} .

Бисфосфонаты, препараты для лечения остеопороза, вызывают ГКа путем ингибирования резорбции костной ткани, опосредованную остеокластами. Данные ЛС влияют на дифференцировку остеокластов, их резорбтивную активность, продолжительность жизни, могут также изменять морфологию остеокластов и вызывать их апоптоз [37]. Бисфосфонат-индуцированное ингибирование остеокластов снижает мобилизацию Ca^{2+} , что приводит к ГКа. Кроме того, бисфосфонаты могут приводить к перераспределению Ca^{2+} в костную ткань в случае наличия большой популяции остеокластов, что наблюдается при метастазах в кости [38]. Также предполагается, что в случае метастазирования опухолевого процесса в кости происходит увеличение депонирования Ca^{2+} , а назначение бисфосфонатов ведет к дальнейшему снижению его уровня [9]. Еще одним препаратом для лечения остеопороза является деносуаб. Деносуаб-индуцированная ГКа также возникает путем нарушения резорбции Ca^{2+} . Данный препарат является антителом к RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand – лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора κ B), снижает количество активных остеокластов, путем блокады RANKL вызывает резистентность к ПТГ, что приводит к ГКа [39]. Однако ГКа, которая возникает вследствие нарушения резорбции Ca^{2+} из костей, наблюдается не только при применении препаратов для лечения остеопороза, но и на фоне приема ЛС из других групп. Так, эстрамустин, противоопухолевый препарат из группы эстрогенов, приводит к снижению уровня Ca^{2+} путем ингибирования действия ПТГ на костную ткань [40]. Другие противоопухолевые ЛС, такие как актиномицин и митрамицин,

также влияют на костную ткань и вызывают ГКа путем блокирования функции остеокластов, а также вызывая резистентность к ПТГ [41].

Витамин D играет важную роль в обмене Ca^{2+} , и целый ряд ЛС приводят к ГКа, вызывая его дефицит либо резистентность к данному витамину. Противозепилептические препараты, такие как фенитоин и карбамазепин, являются индукторами ферментов системы цитохромов. Активация данных ферментов приводит к увеличению превращения витамина D до неактивных метаболитов [42]. Таким же образом действуют противотуберкулезные препараты изониазид и рифампицин: при их применении наблюдается значимое снижение активных метаболитов витамина D, что приводит к ГКа [43].

Препараты могут влиять и на всасывание Ca^{2+} . Для абсорбции Ca^{2+} необходима кислая среда. Ахлоргидрия замедляет расщепление жиров, что необходимо для связывания Ca^{2+} и его всасывания в кишке. Следовательно, препараты из группы ингибиторов протонной помпы приводят к ГКа путем снижения продукции соляной кислоты в желудке и, как следствие, снижения всасывания Ca^{2+} [44]. В дополнение к данному механизму омепразол обладает свойством ингибирования костной резорбции, что также вносит вклад в ЛИ ГКа [45].

Уровень Ca^{2+} в плазме может снижаться из-за связывания ионизированного Ca^{2+} . Таким образом, к ГКа приводят такие препараты, как фоскарнет и вальпроевая кислота. Антивирусный препарат фоскарнет, который является аналогом пирофосфата, образует комплексные соединения с ионами Ca^{2+} , тем самым приводя к снижению ионизированного, но не общего Ca^{2+} [20]. Механизм действия противозепилептического препарата вальпроевой кислоты отличается от такового при применении других ЛС данной группы. Данный препарат не влияет на витамин D, однако его метаболиты являются анионами, которые связывают катионы Ca^{2+} в плазме, тем самым приводя к ГКа [46].

Петлевые диуретики влияют на еще один механизм поддержания гомеостаза Ca^{2+} . Реабсорбция Ca^{2+} в петле Генле происходит преимущественно пассивно и осуществляется по градиенту концентрации, создаваемому передвижением хлорида натрия. Следовательно, ингибирование реабсорбции хлорида натрия ведет к параллельному снижению реабсорбции Ca^{2+} . Кроме того, снижение объема циркулирующей крови на фоне приема диуретика увеличивает концентрацию сывороточных белков, тем самым повышая уровень связанного Ca^{2+} и снижая уровень ионизированного [47]. Однако необходимо отметить, что способность фуросемида приводить к снижению уровня Ca^{2+} в сыворотке путем увеличения его экскреции в норме компенсируется увеличением концентрации ПТГ [48]. Описанный механизм приводит к ГКа только у пациентов с гипопаратиреозом [49].

Следовательно, ЛС могут приводить к ГКа путем различных механизмов, влияя на все звенья поддержания гомеостаза Ca^{2+} в организме. Патологические механизмы развития ГН на фоне отдельных классов препаратов и конкретных ЛС суммированы в *табл.*

ФАКТОРЫ РИСКА

Перед началом терапии препаратами-индукторами ГКа следует оценить наличие факторов риска данного электролитного нарушения и, если это возможно, скорректировать их. Особенно это важно для тех препаратов, которые широко применяются в клинической практике и для которых ГКа является частой НР, например, для бисфосфонатов. Знать о факторах риска и корректировать их необходимо для профилактики развития серьезных осложнений вследствие снижения уровня Ca^{2+} .

Доза препарата. Дозозависимый эффект наблюдается, например, в случае цисплатин-индуцированной ГКа [50]. Доза препарата также играет роль и для ГКа на фоне применения колхицина и верапамила (снижение уровня Ca^{2+} при приеме данных ЛС наблюдается только на фоне их передозировки) [25, 28].

Функция почек. Хроническая болезнь почек (ХБП) является фактором риска ГКа на фоне приема бисфосфонатов [9]. ХБП со снижением клиренса креатинина < 50 мл/мин также является независимым фактором риска развития ГКа при лечении деносумабом [51].

Дефицит витамина D. Учитывая важную роль данного витамина в метаболизме Ca^{2+} , гиповитаминоз D является фактором риска ГКа на фоне применения многих препаратов-индукторов. Риск ГКа в случае дефицита витамина D повышен при приеме бисфосфонатов, деносумаба [9, 52]. Фактором риска ГКа на фоне их применения является как исходно существовавший дефицит витамина D, так и отсутствие приема дополнительного количества этого витамина в виде добавок [52]. Гиповитаминоз D также является фактором риска ЛИ ГКа на фоне лечения изониазидом и рифампицином [17].

Сопутствующие заболевания. Коморбидные заболевания, имеющиеся у пациента, также вносят свой вклад в риск развития ЛИ ГКа. Так, например, мальнутриция и мальабсорбция являются факторами риска развития ГКа при применении бисфосфонатов [9].

Состояние костной ткани имеет значение для ГКа, индуцированной препаратами для лечения остеопороза. Высокая степень обновления костной ткани у пациентов с остеопорозом является значимым фактором риска снижения уровня Ca^{2+} на фоне применения деносумаба [52]. Метастазы в кости представляют собой фактор риска развития бисфосфонат-индуцированной ГКа [9].

Уровень ПТГ. Гипопаратиреоз является фактором риска снижения уровня Ca^{2+} на фоне применения фуросемида и глюкокортикоидов: в случае приема этих препаратов ЛИ ГКа возникает только у пациентов со сниженным уровнем ПТГ. Это объясняется тем, что при исходно нормальном уровне Ca^{2+} его снижение компенсируется вторичным повышением ПТГ, предотвращая развитие ЛИ ГКа [21, 49].

Гипомагниемия (ГМ). Снижение уровня магния играет значимую роль в контексте ГКа. ГМ приводит к снижению уровня Ca^{2+} путем нарушения высвобождения ПТГ и резистентности к ПТГ. Для бисфосфонат-индуцированной ГКа

снижение уровня магния является фактором риска [9]. В данной статье не будут рассматриваться ЛС, которые приводят к ГКа опосредованно – через ЛИ ГМ [53].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина. Часто ГКа диагностируется при рутинном лабораторном исследовании, а какие-либо клинические симптомы отсутствуют, но бывает, что при ГКа развиваются тяжелые, жизнеугрожающие состояния. Снижение уровня Ca^{2+} может быть как острым, так и хроническим. Хроническая ГКа часто бессимптомна [6]. Для понимания клинических проявлений данного нарушения важно помнить, что уровень Ca^{2+} во внеклеточной жидкости необходим, в частности, для нормального функционирования мышечной и нервной тканей. Следовательно, классическими симптомами ГКа являются проявления нервно-мышечной возбудимости – спазмы мышц, которые бывают очень болезненными и прогрессируют до тетании [6]. В тяжелых случаях появляется бронхо- и ларингоспазм. Пациенты часто предъявляют жалобы на онемение и покалывание в кончиках пальцев и в области вокруг рта. Данные симптомы купируются после восстановления уровня Ca^{2+} . В пользу наличия ГКа может свидетельствовать наличие симптомов Хвостека и Труссо [54].

Острая ГКа может проявляться также симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение уровня Ca^{2+} может приводить к нарушениям сердечного ритма, в т. ч. жизнеугрожающим желудочковым аритмиям [55]. Редко могут появляться симптомы застойной сердечной недостаточности [56, 57]. В случаях умеренного снижения Ca^{2+} восстановление его уровня приводит к улучшению сердечного выброса и повышению толерантности к физическим нагрузкам [58].

Проявления хронической ГКа чрезвычайно разнообразны [59]. У пациентов могут развиваться неврологические осложнения, такие как кальцификация базальных ганглиев и других отделов мозга, экстрапирамидные симптомы [60]. Может встречаться судорожный синдром. Если пациент страдает эпилепсией, ГКа может понижать судорожный порог. Снижение уровня Ca^{2+} , индуцированное противосудорожными ЛС, может приводить к снижению порога судорожной готовности [42]. В случаях хронического снижения уровня ПТГ описаны появление психозов, нарушения поведения, снижение когнитивных функций. У пожилых людей ГКа может манифестировать дезориентацией и спутанностью сознания [61]. Описаны также формирование субкапсулярной катаракты и отек диска зрительного нерва [62].

Кроме того, могут встречаться поражения эпидермиса – сухость кожи, ломкость волос и ногтей, возможно появление алопеции. Другие кожные проявления включают в себя экзему, эксфолиативный дерматит, импетиго. Восстановление уровня Ca^{2+} также приводит к улучшению данных симптомов [7]. Нарушения функций гладкой мускулатуры в связи с ГКа могут проявляться дисфагией, болью в животе и одышкой [7].

Лабораторная диагностика. Помимо оценки общего и ионизированного Ca^{2+} , для диагностики ЛИ ГКа необходима оценка и других показателей. При применении одних ЛС возможна ЛИ ГКа на фоне низкого уровня ПТГ, при других – на фоне повышенного [5]. Следовательно, для определения этиологии ГКа, в т. ч. и ЛИ ГКа, необходимо определение ПТГ. Если на фоне ГКа уровень ПТГ повышен, то паращитовидные железы по механизму отрицательной обратной связи должным образом реагируют на снижение уровня Ca^{2+} . Повышение концентрации ПТГ и нормальная функция почек свидетельствуют о дефиците витамина D либо о нарушении всасывания Ca^{2+} [6]. Если уровень ПТГ низкий, значит, причиной снижения уровня Ca^{2+} является нарушение его секреции. Если на фоне ГКа уровень ПТГ в норме, причиной этого может являться ГМ. Повышение уровня щелочной фосфатазы может свидетельствовать об остеомаляции на фоне дефицита витамина D либо о метастазах в кости [63]. Для подтверждения дефицита витамина D следует определить концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D [64]. Также необходимо определять уровень магния, так как ГМ является фактором риска ЛИ ГКа для некоторых препаратов-индукторов последней, а без коррекции уровня магния крайне сложно восстановить уровень Ca^{2+} [6]. Необходимо также определение уровня других электролитов, в т. ч. фосфора [6]. Кроме того, необходимо оценивать лабораторные маркеры функции почек, особенно при терапии ЛС, применяемыми для лечения остеопороза.

В плане **инструментальной диагностики** ГКа необходимо выполнение электрокардиограммы (ЭКГ) и электроэнцефалограммы (ЭЭГ). В случае снижения уровня Ca^{2+} довольно часто встречается удлинение интервала QT на ЭКГ, примерно у половины пациентов также появляются изменения зубца T. Кроме того, ГКа может проявляться ЭКГ-признаками переднеперегородочного инфаркта миокарда в отсутствие такового [65]. Одновременно существующая ГМ может усиливать выраженность описанных изменений ЭКГ. Возможны также изменения на ЭЭГ: на начальных стадиях ГКа отмечается замедление фонового коркового ритма с преобладанием θ - и δ -активности. На ЭЭГ у пациентов с эпилептическими приступами вследствие ГКа могут выявляться комплексы «спайк – медленная волна» [66].

Для установления ЛИ генеза ГКа необходимо выявить причинно-следственную связь между приемом предполагаемого препарата-индуктора и фактом развития ГКа, с этой целью можно воспользоваться шкалой К. Наранхо (Наранжо) [67]. Очень важно тщательно и подробно собрать фармакологический анамнез с использованием специального алгоритма [30, р. 431–449, 68].

Дифференциальная диагностика. ЛИ ГКа необходимо дифференцировать с другими этиологическими факторами снижения уровня Ca^{2+} [6, 7]. Данные факторы, как и перечисленные выше ЛС, приводят к ГКа путем различных механизмов [7]:

- дефицит витамина D или резистентность к нему: синдром недостаточности питания, мальабсорбция, отсут-

ствии солнечного света, тяжелые заболевания печени (например, цирроз печени), в т. ч. с печеночной недостаточностью, ХБП;

- гипотиреоз, функциональный гипотиреоз вследствие ГМ;
- прочие причины: гиперфосфатемия вследствие ХБП либо острого почечного повреждения, лизиса опухоли, краш-синдрома, метастазы в кости, острый панкреатит, рабдомиолиз, синдром голодных костей (стойкая гипокальциемия и гипофосфатемия после хирургической или медикаментозной коррекции среднетяжелого или тяжелого гиперпаратиреоза у больных, у которых кости под влиянием избытка ПТГ усиленно высвобождали Ca^{2+} в сыворотку; синдром голодных костей наблюдался после паратиреоидэктомии, после трансплантации почки и редко у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих кальцимитетики).

ЛЕЧЕНИЕ

Если это возможно, следует отменить препарат-индуктор или снизить его дозу [69]. Далее тактика лечения зависит от симптомов, тяжести и темпов прогрессирования ГКа. Если предполагаются внутривенные инфузии, необходима госпитализация в отделение интенсивной терапии для кардиомониторинга и быстрого определения уровня ионизированного Ca^{2+} в динамике.

Острая ГКа может быть жизнеугрожающей, так как у таких пациентов наблюдаются тетания, судороги, нарушения сердечного ритма, ларинго- и бронхоспазм, нарушения сознания. Если у пациента имеются симптомы либо если уровень общего $\text{Ca}^{2+} < 1,9$ ммоль/л и (или) уровень ионизированного $\text{Ca}^{2+} < 1$ ммоль/л, следует начать внутривенную инфузию раствора Ca^{2+} [6, 70]. Предпочтительным является назначение кальция глюконата, так как кальция хлорид обладает раздражающим действием на окружающие ткани (1 или 2 ампулы 10%-го глюконата кальция разводятся в 50–100 мл 5%-й декстрозы, инфузия продолжается в течение 5–10 мин). Чтобы не допустить связывания Ca^{2+} , следует избегать одновременного назначения фосфатов и бикарбонатов. В дополнение возможно пероральное назначение Ca^{2+} и витамина D в виде добавок [6]. Следует также скорректировать ГМ в случае ее наличия [64]. Необходимо отметить, что быстрая коррекция уровня Ca^{2+} может приводить к аритмиям [5]. Поэтому необходим кардиомониторинг, особенно у пациентов, получающих дигоксин. Уровень Ca^{2+} во время инфузии следует определять каждые 1–2 ч [64].

Хроническая ГКа. Основой лечения являются отмена препарата-индуктора или снижение его дозы, назначение препаратов Ca^{2+} перорально, витамина D и его метаболитов и коррекция ГМ. Препаратами выбора являются кальция карбонат и кальция цитрат [71]. Необходимо принимать от 1 до 2 г элементарного кальция 3 раза в сутки [64]. Асимптомные изменения на ЭКГ нормализуются после приема Ca^{2+} и назначения кальцитриола [72]. К наиболее часто используемым активным метаболитам / аналогам витамина D относят альфакальцидол и кальци-

триол. Эффективность кальцитриола примерно вдвое выше, чем альфакальцидола. Среднетерапевтические дозы кальцитриола составляют 0,25–2,0 мкг в сутки, альфакальцидола – 0,5–4,0 мкг в сутки [73]. Пациентам с гипопаратиреозом, в т. ч. ЛИ, рекомендуется использовать диету с высоким потреблением кальцийсодержащих продуктов.

Также возможно назначение тиазидных диуретиков: они снижают экскрецию Ca^{2+} с мочой, увеличивая его реабсорбцию в дистальных извитых канальцах [64]. Петлевых диуретиков следует избегать.

ПРОФИЛАКТИКА

Существуют меры профилактики ЛИ ГКа, ассоциированной с приемом отдельных ЛС. Например, они разработаны для профилактики бисфосфонат-индуцированной ГКа [9]. К таковым относятся определение уровня Ca^{2+} перед началом терапии препаратами данной группы и в течение первой недели после завершения приема препарата. Перед началом терапии бисфосфонатами необходимы коррекция уровня Ca^{2+} , а также восстановление уровня магния и витамина D в случае их снижения, оценка функции почек. Схожие методы профилактики разработаны для деносумаб-индуцированной ГКа. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) рекомендует назначать 1000 мг Ca^{2+} и 400 МЕ витамина D в сутки в течение периода лечения данным ЛС, а перед началом терапии скорректировать исходно существующую ГКа¹. До лечения противотуберкулезными средствами изониазидом и рифампицином рекомендуется определять уровень витамина D, в случае его дефицита назначить соответствующие пищевые добавки на время лечения указанными препаратами

¹ U.S. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research. Prolia (denosumab). 2011. available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125320s5s6lbl.pdf.

с одновременным мониторингом уровня витамина D, после завершения курса лечения противотуберкулезными препаратами также следует оценить уровень Ca^{2+} [74]. Мониторинг уровня Ca^{2+} и витамина D₃ рекомендуется как во время терапии окскарбазепином, так и после ее завершения [75].

Для профилактики ЛИ ГКа и ее тяжелых осложнений необходимо помнить о данной НР, оценивать факторы риска ее развития у тех пациентов, которые получают препараты-индукторы, по возможности их устранить. Также важно определять уровень Ca^{2+} и витамина D перед началом терапии и во время нее, назначать соответствующие пищевые добавки, если это необходимо. Следует внимательно оценивать жалобы пациента, особенно те, которые свидетельствуют о повышенной нервно-мышечной возбудимости в связи со снижением уровня Ca^{2+} . Указанные меры будут способствовать эффективной профилактике тех тяжелых осложнений, к которым может приводить ЛИ ГКа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГКа – одно из значимых дизэлектrolитных нарушений в клинической практике. Для ГКа характерны такие серьезные осложнения, как тетания, судороги, желудочковые аритмии. Одной из причин снижения уровня Ca^{2+} является прием ряда ЛС. Для профилактики данных осложнений у пациентов, принимающих препараты-индукторы ЛИ ГКа, необходимы оценка факторов риска, мониторинг уровня Ca^{2+} и витамина D во время лечения и иногда после его завершения назначение пищевых добавок, содержащих Ca^{2+} и витамин D. Указанные меры вместе с информированием практикующих врачей о данной проблеме будут способствовать эффективной профилактике ЛИ ГКа.

Поступила / Received 24.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2021

Принята в печать / Accepted 09.09.2021

Список литературы

- Kleeman C.R., Massry S.G., Coburn J.W. The Clinical Physiology of Calcium Homeostasis, Parathyroid Hormone, and Calcitonin. I. *Calif Med.* 1971;114(3):16–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1501893/>.
- Boden S.D., Kaplan F.S. Calcium Homeostasis. *Orthop Clin North Am.* 1990;21(1):31–42. [https://doi.org/10.1016/s0030-5898\(20\)31563-7](https://doi.org/10.1016/s0030-5898(20)31563-7).
- Murphy E., Williams G. Hypocalcaemia. *Medicine (Baltimore).* 2009;37(9):465–468. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.06.003>.
- Byrnes M.C., Huynh K., Helmer S.D., Stevens C., Dort J.M., Smith R.S. A Comparison of Corrected Serum Calcium Levels to Ionized Calcium Levels among Critically Ill Surgical Patients. *Am J Surg.* 2005;189(3):310–314. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.11.017>.
- Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. A Review of Drug-Induced Hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(6):635–642. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0119-x>.
- Cooper M.S., Gittoes N.J. Diagnosis and Management of Hypocalcaemia. *BMJ.* 2008;336(7656):1298–1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.39582.589433.BE>.
- Schafer A.L., Shoback D. Hypocalcemia: Definition, Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Management. In: Rosen C.J. (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 8th ed. Wiley and Sons; 2013, pp. 572–578. <https://doi.org/10.1002/9781118453926.ch71>.
- Carroll R., Matfin G. Endocrine and Metabolic Emergencies: Hypocalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(1):29–33. <https://doi.org/10.1177/2042018810366494>.
- Kreutle V., Blum C., Meier C., Past M., Müller B., Schütz P., Borm K. Bisphosphonate Induced Hypocalcaemia – Report of Six Cases and Review of the Literature. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13979. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2014.13979>.
- Conte P.F., Latreille J., Mauriac L., Calabresi F., Santos R., Campos D. et al. Delay in Progression of Bone Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Intravenous Pamidronate: Results from a Multinational Randomized Controlled Trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(9):2552–2559. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2552>.
- Kohno N., Aogi K., Minami H., Nakamura S., Asaga T., Iino Y. et al. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared with Placebo in Japanese Women with Bone Metastases from Breast Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3314–3321. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.116>.
- Marx D., Rahimnejad Yazdi A., Papini M., Towler M. A Review of the Latest Insights into the Mechanism of Action of Strontium in Bone. *Bone Rep.* 2020;12:100273. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100273>.

13. Autio K.A., Farooki A., Glezerman I.G., Chan A., Schneider C.W., Barr H.C. et al. Severe Hypocalcemia Associated With Denosumab in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Risk Factors and Precautions for Treating Physicians. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):e305–e309. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.11.008>.
14. Berardi R., Santoni M., Rinaldi S., Nunzi E., Smerilli A., Caramanti M. et al. Risk of Hyponatremia in Cancer Patients Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0152079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152079>.
15. Park D.S., Vassilopoulou Sellin R., Tu S. Estramustine-Related Hypocalcemia in Patients with Prostate Carcinoma and Osteoblastic Metastases. *Urology*. 2001;58(1):105. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01119-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01119-0).
16. Erbayat Altay E., Serdaroğlu A., Tümer L., Gücüyener K., Hasanoğlu A. Evaluation of Bone Mineral Metabolism in Children Receiving Carbamazepine and Valproic Acid. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(7):933–939. <https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.7.933>.
17. Burgner D., Scholvinck E., Coren M., Walters S. Chalk and Cheese: Symptomatic Hypocalcaemia during Paediatric Anti-Tuberculous Therapy. *J Infect*. 2004;49(2):169–171. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2003.11.012>.
18. Milman S., Epstein E.J. Proton Pump Inhibitor-Induced Hypocalcemic Seizure in a Patient with Hypoparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17(1):104–107. <https://doi.org/10.4158/EP10241.CR>.
19. Yang Y.X. Chronic Proton Pump Inhibitor Therapy and Calcium Metabolism. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(6):473–479. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0290-4>.
20. Jacobson M.A., Gambertoglio J.G., Aweeka F.T., Causey D.M., Portale A.A. Fosarnet-Induced Hypocalcemia and Effects of Fosarnet on Calcium Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(5):1130–1135. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-5-1130>.
21. Oikonomou D., Laina A., Xydaki A., Christopoulos C. Steroid-Induced Hypocalcaemia with Tetany in a Patient with Hypoparathyroidism. *BMJ Case Rep*. 2014;bcr2014207562. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207562>.
22. Fortenbery E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of Theophylline on Calcium Metabolism and Circulating Vitamin D Metabolites. *J Bone Miner Res*. 1990;5(4):321–324. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650050403>.
23. Lee C.T., Chen H.C., Lai L.W., Yong K.C., Lien Y.H. Effects of Furosemide on Renal Calcium Handling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(4):F1231–F1237. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00038.2007>.
24. Schaefer B., Meindl E., Wagner S., Tilg H., Zoller H. Intravenous Iron Supplementation Therapy. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100862. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100862>.
25. Frayha R.A., Tabbara Z., Berbir N. Acute Colchicine Poisoning Presenting as Symptomatic Hypocalcaemia. *Br J Rheumatol*. 1984;23(4):292–295. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/23.4.292>.
26. Ohya K., Ogura H. The Effects of Colchicine or Vinblastine on the Blood Calcium Level in Rats. *Eur J Pharmacol*. 1993;248(2):111–119. [https://doi.org/10.1016/0926-6917\(93\)90032-I](https://doi.org/10.1016/0926-6917(93)90032-I).
27. Yusuf B., McPhedran P., Brewster U.C. Hypocalcemia in a Dialysis Patient Treated with Deferasirox for Iron Overload. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):587–590. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.034>.
28. Price D., Radke J., Albertson T. Hypocalcaemia after an Occult Calcium Channel Blocker Overdose: A Case Report and Literature Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(2):217–221. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12121>.
29. Adams J.S., Sharma O.P., Diz M.M., Endres D.B. Ketoconazole Decreases the Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D and Calcium Concentration in Sarcoidosis-Associated Hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):1090–1095. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-1090>.
30. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1400 p.
31. Zaloga G.P. Hypocalcemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 1992;20(1):9. <https://doi.org/10.1097/00003246-199202000-00014>.
32. Kido Y., Okamura T., Tomikawa M., Yamamoto M., Shiraiishi M., Okada Y. et al. Hypocalcemia Associated with 5-Fluorouracil and Low Dose Leucovorin in Patients with Advanced Colorectal or Gastric Carcinomas. *Cancer*. 1996;78(8):1794–1797. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8859194/>.
33. Yeung S.C.J., Escalante C.P. Oncologic Emergencies. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 2017;1–21. <https://doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm141>.
34. Zekri J.M., Robinson M.H., Woll P.J. Relative Hypocalcaemia and Muscle Cramps in Patients Receiving Imatinib for Gastrointestinal Stromal Tumour. *Sarcoma*. 2006;(1):48948. <https://doi.org/10.1155/SRCM/2006/48948>.
35. Carmeliet G., Van Cromphaut S., Daci E., Maes C., Bouillon R. Disorders of Calcium Homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(4):529–546. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2003.08.001>.
36. Brown A.J., Dusso A., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol*. 1999;277(2):F157–F175. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157>.
37. Russell R.G., Xia Z., Dunford J.E., Oppermann U., Kwaasi A., Philippa A.H. et al. Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1117:209–257. <https://doi.org/10.1196/annals.1402.089>.
38. Ho J.W. Bisphosphonate Stimulation of Osteoblasts and Osteoblastic Metastasis as a Mechanism of Hypocalcaemia. *Med Hypotheses*. 2012;78(3):377–379. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.12.002>.
39. Lacey D.L., Boyle W.J., Simonet W.S., Kostenuik P.J., Dougall W.C., Sullivan J.K. et al. Bench to Bedside: Elucidation of the OPG-RANK-RANKL Pathway and the Development of Denosumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(5):401–419. <https://doi.org/10.1038/nrd3705>.
40. Webster R., Sheriff S., Farouqi R., Siddiqui F., Hawse J.R., Amlal H. Klotho/Fibroblast Growth Factor 23- and PTH-Independent Estrogen Receptor- α -Mediated Direct Downregulation of NaPi-IIa by Estrogen in the Mouse Kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(2):F249–F259. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00542.2015>.
41. Reyes E.L., Talley R.W. The Hypocalcemic Effects of Actinomycin F and Mithramycin. *Henry Ford Hosp Med J*. 1970;18(2):115–120. Available at: <https://scholarlycommons.henryford.com/hfmedjournal/vol18/iss2/6/>.
42. Ali F.E., Al-Bustan M.A., Al-Busairi W.A., Al-Mulla F.A. Loss of Seizure Control due to Anticonvulsant-Induced Hypocalcaemia. *Ann Pharmacother*. 2004;38(6):1002–1005. <https://doi.org/10.1345/aph.1D467>.
43. Davies P.D., Brown R.C., Church H.A., Woodhead J.S. The Effect of Anti-Tuberculosis Chemotherapy on Vitamin D and Calcium Metabolism. *Tubercle*. 1987;68(4):261–266. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(87\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0041-3879(87)90066-3).
44. Subbiah V., Tayek J.A. Tetany Secondary to the Use of a Proton-Pump Inhibitor. *Ann Intern Med*. 2002;137(3):219. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00024>.
45. Tuukkanen J., Väänänen H.K. Omeprazole, a Specific Inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, Inhibits Bone Resorption in Vitro. *Calcif Tissue Int*. 1986;38(2):123–125. <https://doi.org/10.1007/BF02556841>.
46. Kulak C.A., Borba V.Z., Bilezikian J.P., Silvano C.E., Paola L., Boguszewski C.L. Bone Mineral Density and Serum Levels of 25 OH Vitamin D in Chronic Users of Antiepileptic Drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):940–948. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2004000600003>.
47. Rose B.D. Diuretics. *Kidney Int*. 1991;39(2):336–352. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.43>.
48. Coe F.L., Canterbury J.M., Firpo J.J., Reiss E. Evidence for Secondary Hyperparathyroidism in Idiopathic Hypercalcaemia. *J Clin Invest*. 1973;52(1):134–142. <https://doi.org/10.1172/JCI107156>.
49. Gabow P.A., Hanson T.J., Popovtzer M.M., Schrier R.W. Furosemide-Induced Reduction in Ionized Calcium in Hypoparathyroid Patients. *Ann Intern Med*. 1977;86(5):579–581. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-5-579>.
50. Arany I., Safirstein R.L. Cisplatin Nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003;23(5):460–464. [https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00089-5](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00089-5).
51. Okada N., Kawazoe K., Teraoka K., Kujime T., Abe M., Shinohara Y., Minakuchi K. Identification of the Risk Factors Associated with Hypocalcaemia Induced by Denosumab. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(10):1622–1626. <https://doi.org/10.1248/bpb.13-00496>.
52. Ishikawa K., Nagai T., Tsuchiya K., Oshita Y., Kuroda T., Ito H. et al. High Bone Turnover Status as a Risk Factor in Symptomatic Hypocalcemia Following Denosumab Treatment in a Male Patient with Osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1929–1934. <https://doi.org/10.2147/CIA.S180614>.
53. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомagneмия. *PMЖ*. 2020;(12):36–48. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/lekarstvenno-inducirovannyj_deficit_elektrolitov_chasty_2_lekarstvenno-inducirovannaya_gipomagneimiya/.
54. Mohebbi M.R., Rosenkrans K.A., Jung M.J. Chvostek's and Trousseau's Signs in a Case of Hypoparathyroidism. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(5):970. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5592.2992>.
55. Cecchi E., Grossi F., Rossi M., Giglioli C., De Feo M.L. Severe Hypocalcemia and Life-Threatening Ventricular Arrhythmias: Case Report and Proposal of a Diagnostic and Therapeutic Algorithm. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(3):265–268. <https://doi.org/10.11138/cmbm/2015.12.3.265>.
56. Kudoh C., Tanaka S., Marusaki S., Takahashi N., Miyazaki Y., Yoshioka N. et al. Hypocalcemic Cardiomyopathy in a Patient with Idiopathic Hypoparathyroidism. *Intern Med*. 1992;31(4):561–568. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.31.561>.
57. Suzuki T., Ikeda U., Fujikawa H., Saito K., Shimada K. Hypocalcemic Heart Failure: A Reversible Form of Heart Muscle Disease. *Clin Cardiol*. 1998;21(3):227–228. <https://doi.org/10.1002/clc.4960210319>.
58. Wong C.K., Lau C.P., Cheng C.H., Leung W.H., Freedman B. Hypocalcemic Myocardial Dysfunction: Short- and Long-Term Improvement with Calcium Replacement. *Am Heart J*. 1990;120(2):381–386. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90083-a](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90083-a).
59. Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T., Brandi M.L., Clarke B.L., Shoback D. et al. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target-Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317–2337. <https://doi.org/10.1002/jbmr.485>.
60. Illum F., Dupont E. Prevalences of CT-Detected Calcification in the Basal Ganglia in Idiopathic Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology*. 1985;27(1):32–37. <https://doi.org/10.1007/BF00342514>.

61. Velasco PJ., Manshadi M., Breen K., Lippmann S. Psychiatric Aspects of Parathyroid Disease. *Psychosomatics*. 1999;40(6):486–490. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(99\)71186-2](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(99)71186-2).
62. Ayuk J., Matthews T., Tayebjee M., Gittoes NJ. A Blind Panic. *Lancet*. 2001;357(9264):1262. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04408-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04408-1).
63. Belkhouribchia J., Bravenboer B., Meuwissen M., Velkeniers B. Osteomalacia with Low Alkaline Phosphatase: A Not So Rare Condition with Important Consequences. *BMJ Case Rep*. 2016;bcr2015212827. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212827>.
64. Shoback D. Clinical Practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0803050>.
65. Rallidis L.S., Gregoropoulos P.P., Papasteriadis E.G. A Case of Severe Hypocalcaemia Mimicking Myocardial Infarction. *Int J Cardiol*. 1997;61(1):89–91. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(97\)00124-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(97)00124-1).
66. Nardone R., Brigo F., Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):21–33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.21>.
67. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
68. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. *Фарматека*. 2020;6(6):113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
69. Bushinsky D.A., Monk R.D. Electrolyte Quintet: Calcium. *Lancet*. 1998;352(9124):306–311. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)12331-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)12331-5).
70. Dickerson R.N. Treatment of Hypocalcemia in Critical Illness – part 1. *Nutrition*. 2007;23(4):358–361. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.011>.
71. Harvey J.A., Zobitz M.M., Pak C.Y. Dose Dependency of Calcium Absorption: A Comparison of Calcium Carbonate and Calcium Citrate. *J Bone Miner Res*. 1988;3(3):253–258. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650030303>.
72. Eryol N.K., Colak R., Ozdoğru I., Tanriverdi F., Unal S., Topsakal R. et al. Effects of Calcium Treatment on QT Interval and QT Dispersion in Hypocalcemia. *Am J Cardiol*. 2003;91(6):750–752. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03423-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03423-9).
73. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Бельцевич Д.Г., Еремкина А.К. и др. *Гипопаратиреоз: клинические рекомендации*. М.; 2019. 86 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_hypo_09.12.2019.pdf.
74. Wilkinson R.J., Llewelyn M., Toossi Z., Patel P., Pasvol G., Lalvaniet A. et al. Influence of Vitamin D Deficiency and Vitamin D Receptor Polymorphisms on Tuberculosis among Gujarati Asians in west London: A Case-Control Study. *Lancet*. 2000;355(9204):618–621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02301-6).
75. Aksoy D., Güveli B.T., Ak P.D., Sari H., Ataklı D., Arpacı B. Effects of Oxcarbazepine and Levetiracetam on Calcium, Ionized Calcium, and 25-OH Vitamin-D3 Levels in Patients with Epilepsy. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(1):74–78. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.1.74>.

References

1. Kleeman C.R., Massry S.G., Coburn J.W. The Clinical Physiology of Calcium Homeostasis, Parathyroid Hormone, and Calcitonin. I. *Calif Med*. 1971;114(3):16–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1501893/>.
2. Boden S.D., Kaplan F.S. Calcium Homeostasis. *Orthop Clin North Am*. 1990;21(1):31–42. [https://doi.org/10.1016/s0030-5898\(20\)31563-7](https://doi.org/10.1016/s0030-5898(20)31563-7).
3. Murphy E., Williams G. Hypocalcaemia. *Medicine (Baltimore)*. 2009;37(9):465–468. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.06.003>.
4. Byrnes M.C., Huynh K., Helmer S.D., Stevens C., Dort J.M., Smith R.S. A Comparison of Corrected Serum Calcium Levels to Ionized Calcium Levels among Critically Ill Surgical Patients. *Am J Surg*. 2005;189(3):310–314. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.11.017>.
5. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. A Review of Drug-Induced Hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):635–642. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0119-x>.
6. Cooper M.S., Gittoes N.J. Diagnosis and Management of Hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298–1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.39582.589433.BE>.
7. Schafer A.L., Shoback D. Hypocalcemia: Definition, Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Management. In: Rosen C.J. (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Wiley and Sons; 2013, pp. 572–578. <https://doi.org/10.1002/9781118453926.ch71>.
8. Carroll R., Matfin G. Endocrine and Metabolic Emergencies: Hypocalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(1):29–33. <https://doi.org/10.1177/2042018810366494>.
9. Kreutle V., Blum C., Meier C., Past M., Müller B., Schütz P., Borm K. Bisphosphonate Induced Hypocalcaemia – Report of Six Cases and Review of the Literature. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13979. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13979>.
10. Conte P.F., Latreille J., Mauriac L., Calabresi F., Santos R., Campos D. et al. Delay in Progression of Bone Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Intravenous Pamidronate: Results from a Multinational Randomized Controlled Trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2552–2559. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2552>.
11. Kohno N., Aogi K., Minami H., Nakamura S., Asaga T., Iino Y. et al. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared with Placebo in Japanese Women with Bone Metastases from Breast Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3314–3321. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.116>.
12. Marx D., Rahimnejad Yazdi A., Papini M., Towler M. A Review of the Latest Insights into the Mechanism of Action of Strontium in Bone. *Bone Rep*. 2020;12:100273. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100273>.
13. Autio K.A., Farooki A., Glezerman I.G., Chan A., Schneider C.W., Barr H.C. et al. Severe Hypocalcemia Associated With Denosumab in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Risk Factors and Precautions for Treating Physicians. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):e305–e309. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.11.008>.
14. Berardi R., Santoni M., Rinaldi S., Nunzi E., Smerilli A., Caramanti M. et al. Risk of Hyponatremia in Cancer Patients Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0152079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152079>.
15. Park D.S., Vassilopoulou Sellin R., Tu S. Estramustine-Related Hypocalcemia in Patients with Prostate Carcinoma and Osteoblastic Metastases. *Urology*. 2001;58(1):105. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01119-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01119-0).
16. Erbayat Altay E., Serdaroğlu A., Tümer L., Gücüyener K., Hasanoğlu A. Evaluation of Bone Mineral Metabolism in Children Receiving Carbamazepine and Valproic Acid. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(7):933–939. <https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.7.933>.
17. Burgner D., Scholvinck E., Coren M., Walters S., Chalk and Cheese: Symptomatic Hypocalcaemia during Paediatric Anti-Tuberculous Therapy. *J Infect*. 2004;49(2):169–171. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2003.11.012>.
18. Milman S., Epstein E.J. Proton Pump Inhibitor-Induced Hypocalcemic Seizure in a Patient with Hypoparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17(1):104–107. <https://doi.org/10.4158/EP10241.CR>.
19. Yang Y.X. Chronic Proton Pump Inhibitor Therapy and Calcium Metabolism. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(6):473–479. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0290-4>.
20. Jacobson M.A., Gambertoglio J.G., Aweeka F.T., Causey D.M., Portale A.A. Fosarnet-Induced Hypocalcemia and Effects of Fosarnet on Calcium Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(5):1130–1135. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-5-1130>.
21. Oikonomou D., Laina A., Xydaki A., Christopoulos C. Steroid-Induced Hypocalcaemia with Tetany in a Patient with Hypoparathyroidism. *BMJ Case Rep*. 2014;bcr2014207562. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207562>.
22. Fortenberry E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of Theophylline on Calcium Metabolism and Circulating Vitamin D Metabolites. *J Bone Miner Res*. 1990;5(4):321–324. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650050403>.
23. Lee C.T., Chen H.C., Lai L.W., Yong K.C., Lien Y.H. Effects of Furosemide on Renal Calcium Handling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(4):F1231–F1237. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00038.2007>.
24. Schaefer B., Meindl E., Wagner S., Tilg H., Zoller H. Intravenous Iron Supplementation Therapy. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100862. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100862>.
25. Frayha R.A., Tabbara Z., Berbir N. Acute Colchicine Poisoning Presenting as Symptomatic Hypocalcaemia. *Br J Rheumatol*. 1984;23(4):292–295. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/23.4.292>.
26. Ohya K., Ogura H. The Effects of Colchicine or Vinblastine on the Blood Calcium Level in Rats. *Eur J Pharmacol*. 1993;248(2):111–119. [https://doi.org/10.1016/0926-6917\(93\)90032-L](https://doi.org/10.1016/0926-6917(93)90032-L).
27. Yusuf B., McPhedran P., Brewster U.C. Hypocalcemia in a Dialysis Patient Treated with Deferasirox for Iron Overload. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(5):587–590. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.034>.
28. Price D., Radke J., Albertson T. Hypocalcaemia after an Occult Calcium Channel Blocker Overdose: A Case Report and Literature Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(2):217–221. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12121>.
29. Adams J.S., Sharma O.P., Diz M.M., Endres D.B. Ketoconazole Decreases the Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D and Calcium Concentration in Sarcoidosis-Associated Hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):1090–1095. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-1090>.
30. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1400 p.

31. Zaloga G.P. Hypocalcemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 1992;20(1):9. <https://doi.org/10.1097/00003246-199202000-00014>.
32. Kido Y, Okamura T, Tomikawa M, Yamamoto M, Shiraishi M, Okada Y et al. Hypocalcemia Associated with 5-Fluorouracil and Low Dose Leucovorin in Patients with Advanced Colorectal or Gastric Carcinomas. *Cancer*. 1996;78(8):1794–1797. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8859194/>.
33. Yeung S.C.J., Escalante C.P. Oncologic Emergencies. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 2017;1–21. <https://doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm141>.
34. Zekri J.M., Robinson M.H., Woll P.J. Relative Hypocalcaemia and Muscle Cramps in Patients Receiving Imatinib for Gastrointestinal Stromal Tumour. *Sarcoma*. 2006;1(4):48948. <https://doi.org/10.1155/SRCM/2006/48948>.
35. Carmeliet G., Van Cromphaut S., Daci E., Maes C., Bouillon R. Disorders of Calcium Homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(4):529–546. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2003.08.001>.
36. Brown A.J., Dusso A., Státopol'sky E. Vitamin D. *Am J Physiol*. 1999;277(2):F157–F175. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157>.
37. Russell R.G., Xia Z., Dunford J.E., Oppermann U., Kwaasi A., Philippa A.H. et al. Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1117:209–257. <https://doi.org/10.1196/annals.1402.089>.
38. Ho J.W. Bisphosphonate Stimulation of Osteoblasts and Osteoblastic Metastasis as a Mechanism of Hypocalcaemia. *Med Hypotheses*. 2012;78(3):377–379. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.12.002>.
39. Lacey D.L., Boyle W.J., Simonet W.S., Kostenuik P.J., Dougall W.C., Sullivan J.K. et al. Bench to Bedside: Elucidation of the OPG-RANK-RANKL Pathway and the Development of Denosumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(5):401–419. <https://doi.org/10.1038/nrd3705>.
40. Webster R., Sheriff S., Farouqi R., Siddiqui F., Hawse J.R., Amlal H. Klotho/Fibroblast Growth Factor 23- and PTH-Independent Estrogen Receptor- α -Mediated Direct Downregulation of NaPi-IIa by Estrogen in the Mouse Kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(2):F249–F259. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00542.2015>.
41. Reyes E.L., Talley R.W. The Hypocalcemic Effects of Actinomycin F and Mithramycin. *Henry Ford Hosp Med J*. 1970;18(2):115–120. Available at: <https://scholarlycommons.henryford.com/hfhmedjournal/vol18/iss2/6/>.
42. Ali F.E., Al-Bustan M.A., Al-Busairi W.A., Al-Mulla F.A. Loss of Seizure Control due to Anticonvulsant-Induced Hypocalcemia. *Ann Pharmacother*. 2004;38(6):1002–1005. <https://doi.org/10.1345/aph.1D467>.
43. Davies P.D., Brown R.C., Church H.A., Woodhead J.S. The Effect of Anti-Tuberculosis Chemotherapy on Vitamin D and Calcium Metabolism. *Tubercle*. 1987;68(4):261–266. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(87\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0041-3879(87)90066-3).
44. Subbiah V., Tayek J.A. Tetany Secondary to the Use of a Proton-Pump Inhibitor. *Ann Intern Med*. 2002;137(3):219. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00024>.
45. Tuukkanen J., Väänänen H.K. Omeprazole, a Specific Inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, Inhibits Bone Resorption *in vitro*. *Calcif Tissue Int*. 1986;38(2):123–125. <https://doi.org/10.1007/BF02556841>.
46. Kulak C.A., Borba V.Z., Bilezikian J.P., Silvano C.E., Paola L., Boguszewski C.L. Bone Mineral Density and Serum Levels of 25 OH Vitamin D in Chronic Users of Antiepileptic Drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):940–948. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2004000600003>.
47. Rose B.D. Diuretics. *Kidney Int*. 1991;39(2):336–352. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.43>.
48. Coe F.L., Canterbury J.M., Firpo J.J., Reiss E. Evidence for Secondary Hyperparathyroidism in Idiopathic Hypercalciuria. *J Clin Invest*. 1973;52(1):134–142. <https://doi.org/10.1172/JCI107156>.
49. Gabow P.A., Hanson T.J., Popovtzer M.M., Schrier R.W. Furosemide-Induced Reduction in Ionized Calcium in Hypoparathyroid Patients. *Ann Intern Med*. 1977;86(5):579–581. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-5-579>.
50. Arany I., Safirstein R.L. Cisplatin Nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003;23(5):460–464. [https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00089-5](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00089-5).
51. Okada N., Kawazoe K., Teraoka K., Kujime T., Abe M., Shinohara Y., Minakuchi K. Identification of the Risk Factors Associated with Hypocalcemia Induced by Denosumab. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(10):1622–1626. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00496>.
52. Ishikawa K., Nagai T., Tsuchiya K., Oshita Y., Kuroda T., Ito H. et al. High Bone Turnover Status as a Risk Factor in Symptomatic Hypocalcemia Following Denosumab Treatment in a Male Patient with Osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1929–1934. <https://doi.org/10.2147/CI.A.S180614>.
53. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Klepikova M.V. Drug-Induced Electrolyte Disorder. Part 2. Drug-Induced Hypomagnesemia. *RMZh = RMI*. 2020;(12):36–48. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lekarstvenno-inducirovannyj_deficit_elektrolitov_Chastyj_2_Lekarstvenno-inducirovannaya_gipomagniemiya/.
54. Mohebbi M.R., Rosenkrans K.A., Jung M.J. Chvostek's and Trousseau's Signs in a Case of Hypoparathyroidism. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(5):970. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5592.2992>.
55. Cecchi E., Grossi F., Rossi M., Gliolioli C., De Feo M.L. Severe Hypocalcemia and Life-Threatening Ventricular Arrhythmias: Case Report and Proposal of a Diagnostic and Therapeutic Algorithm. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(3):265–268. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.3.265>.
56. Kudoh C., Tanaka S., Marusaki S., Takahashi N., Miyazaki Y., Yoshioka N. et al. Hypocalcemic Cardiomyopathy in a Patient with Idiopathic Hypoparathyroidism. *Intern Med*. 1992;31(4):561–568. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.31.561>.
57. Suzuki T., Ikeda U., Fujikawa H., Saito K., Shimada K. Hypocalcemic Heart Failure: A Reversible Form of Heart Muscle Disease. *Clin Cardiol*. 1998;21(3):227–228. <https://doi.org/10.1002/clc.4960210319>.
58. Wong C.K., Lau C.P., Cheng C.H., Leung W.H., Freedman B. Hypocalcemic Myocardial Dysfunction: Short- and Long-Term Improvement with Calcium Replacement. *Am Heart J*. 1990;120(2):381–386. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90083-a](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90083-a).
59. Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T., Brandi M.L., Clarke B.L., Shoback D. et al. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target-Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317–2337. <https://doi.org/10.1002/jbmr.483>.
60. Illum F., Dupont E. Prevalences of CT-Detected Calcification in the Basal Ganglia in Idiopathic Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology*. 1985;27(1):32–37. <https://doi.org/10.1007/BF00342514>.
61. Velasco P.J., Manshadi M., Breen K., Lippmann S. Psychiatric Aspects of Parathyroid Disease. *Psychosomatics*. 1999;40(6):486–490. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(99\)71186-2](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(99)71186-2).
62. Ayuk J., Matthews T., Tayebjee M., Gittoes N.J. A Blind Panic. *Lancet*. 2001;357(9264):1262. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04408-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04408-1).
63. Belkhouribchia J., Bravenboer B., Meuwissen M., Velkeniers B. Osteomalacia with Low Alkaline Phosphatase: A Not So Rare Condition with Important Consequences. *BMJ Case Rep*. 2016;bcr2015212827. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212827>.
64. Shoback D. Clinical Practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpc0803050>.
65. Rallidis L.S., Gregoropoulos P.P., Papasteriadias E.G. A Case of Severe Hypocalcaemia Mimicking Myocardial Infarction. *Int J Cardiol*. 1997;61(1):89–91. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(97\)00124-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(97)00124-1).
66. Nardone R., Brigo F., Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):21–33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.21>.
67. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
68. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V. et al. Drug-Induced Diseases: Approaches to Diagnosis, Correction and Prevention. Pharmacovigilance. *Farmateka*. 2020;(6):113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
69. Bushinsky D.A., Monk R.D. Electrolyte Quintet: Calcium. *Lancet*. 1998;352(9124):306–311. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)12331-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)12331-5).
70. Dickerson R.N. Treatment of Hypocalcemia in Critical Illness – part 1. *Nutrition*. 2007;23(4):358–361. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.011>.
71. Harvey J.A., Zobitz M.M., Pak C.Y. Dose Dependency of Calcium Absorption: A Comparison of Calcium Carbonate and Calcium Citrate. *J Bone Miner Res*. 1988;3(3):253–258. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650030303>.
72. Eryol N.K., Colak R., Ozdoğru I., Tanriverdi F., Unal S., Topsakal R. et al. Effects of Calcium Treatment on QT Interval and QT Dispersion in Hypocalcemia. *Am J Cardiol*. 2003;91(6):750–752. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03423-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03423-9).
73. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Beltsevich D.G., Eremkina A.K. et al. *Hypoparathyroidism: Clinical Guidelines*. Moscow; 2019. 86 p. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/kr_hypo_09.12.2019.pdf.
74. Wilkinson R.J., Llewelyn M., Toossi Z., Patel P., Pasvol G., Lalaniet A. et al. Influence of Vitamin D Deficiency and Vitamin D Receptor Polymorphisms on Tuberculosis among Gujarati Asians in west London: A Case-Control Study. *Lancet*. 2000;355(9204):618–621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02301-6).
75. Aksoy D., Güvelî B.T., Ak P.D., Sari H., Ataklı D., Arpacı B. Effects of Oxcarbazepine and Levetiracetam on Calcium, Ionized Calcium, and 25-OH Vitamin-D3 Levels in Patients with Epilepsy. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(1):74–78. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.1.74>.

Информация об авторах:

Листратов Александр Иванович, ординатор 2-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; alexanderlistratoff@yandex.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ostroumova.olga@mail.ru

Клепикова Мария Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; pelageam@mail.ru

Алешкович Елена Валерьевна, к.м.н., врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда №4, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 54; elena.aleshckovitch@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander I. Listratov, 2nd Year Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; alexanderlistratoff@yandex.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

Maria V. Klepikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; pelageam@mail.ru

Elena V. Aleshkovich, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of the Cardiology Department for Patients with Acute Myocardial Infarction No. 4, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; elena.aleshckovitch@yandex.ru