

Злоупотребления лекарственными средствами в практике эндокринолога

А. В. Голенков, И. В. Мадянов

25 лет назад нами было описано 8 случаев активного стремления пациентов вызывать у себя гипогликемии путем инъекций инсулина. Причем если в 7 случаях инсулинотерапия была исходно инициирована врачами по поводу сахарного диабета (СД) и впоследствии больные самостоятельно неоправданно увеличивали себе дозы инсулина, то в одном случае показания к инсулинотерапии отсутствовали, а решение об регулярных инъекциях себе инсулина было принято самой пациенткой, не страдающей СД. Стремление к аутоятрогенным гипогликемиям в этих случаях мы объясняли нетипичным эйфоризирующим действием сниженных концентраций глюкозы крови на отдельную категорию индивидуумов [1]. Эти факты были доведены до медицинских специалистов региона (эндокринологов, наркологов, психиатров), что обеспечило в последующие годы соответствующую настороженность врачей и более активное выявление новых случаев злоупотреблений лекарственными препаратами, в том числе среди пациентов эндокринологического профиля.

Целью настоящего исследования явился анализ случаев злоупотреблений лекарственными средствами в эндокринологической практике.

Материалы и методы исследования

Проанализировано 57 700 обращений на амбулаторный прием к эндокринологам и госпитализаций в эндокринологические стационары Чувашской Республики за 25-летний период (1990–2014 гг.). Злоупотребления лекарственными препаратами (в том числе гормональными средствами, аналогами, агонистами и антагонистами гормонов) диагностировали при длительном и неоправданном их приеме, часто в повышенных дозах, когда попытки врачей убедить пациента в снижении дозы препарата или его отмене встречали с его стороны сопротивление, несмотря на предостережения о возможности развития соматических осложнений [2].

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные параметры представляли в виде средней (M), медианы (Me) и диапазона колебаний значений признака, качественные — в долях (n/N), выраженных в процентах с обозначением ошибки репрезентативности ($P \pm tr\%$). Сравнение между относительными величинами проводили с помощью критерия χ^2 . В качестве порогового уровня статистической значимости принимали значение $p = 0,05$.

Результаты исследования

Злоупотребления лекарственными препаратами встречались с частотой $0,33 \pm 0,02\%$ (188/57 700), то есть имели место практически у каждого трехсотого пациента из числа лиц, обратившихся за эндокринологической помощью. Возраст этого контингента больных варьировал в пределах от 18 до 56 лет, средний возраст составил 33,8 года (Me 30 лет). Среди пациентов заметно преобладали женщины (мужчины — 55 человек, $29,3 \pm 3,3\%$, женщины — 133 человека, $70,7 \pm 3,3\%$; $\chi^2 = 63,1$, $p < 0,001$).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, самым частым злоупотреблением явилось неоправданное применение или использование в завышенных дозах тиреоидных гормонов (преимущественно L-тироксина). На долю этого нарушения приходилось более половины всех случаев злоупотреблений у пациентов эндокринологического профиля, и оно значительно чаще (более чем в 7 раз) встречалось у женщин, чем у мужчин ($75,2 \pm 3,8\%$ против $9,1 \pm 3,9\%$, $\chi^2 = 68,9$, $p < 0,001$). Вторым по частоте было нарушение, связанное с использованием инъекций инсулина и его аналогов ($19,7 \pm 2,9\%$), и оно уже в большей мере было свойственно мужчинам ($45,5 \pm 6,7\%$ против $9,2 \pm 2,5\%$, $\chi^2 = 32,7$, $p < 0,001$). Заключало тройку лидеров лекарственных злоупотреблений неоправданное или нерациональное применение пациентами глюкокортикоидов. Этот вид злоупотреблений заметно уступал по частоте первым двум и составлял $6,4 \pm 1,8\%$, существенно не отличаясь по встречаемости у женщин ($6,8\%$) и мужчин ($5,5\%$).

Лекарственные средства (группы и/или препараты)	Распространенность, P ± пр%		
	Мужчины, n = 55	Женщины, n = 133	В целом, n = 188
1. Тиреоидные гормоны (преимущественно L-тироксин)	9,1 ± 3,9 n = 5	75,2 ± 3,8 n = 100	55,9 ± 3,6 n = 105
2. Инсулины и их аналоги	45,5 ± 6,7 n = 25	9,2 ± 2,5 n = 12	19,7 ± 2,9 n = 37
3. Глюкокортикостероиды	5,5 ± 3,1 n = 3	6,8 ± 2,2 n = 9	6,4 ± 1,8 n = 12
4. Минералокортикоиды (Флудрокортизон)	—	1,5 ± 1,1 n = 2	1,1 ± 0,8 n = 2
5. Стероидные анаболики (преимущественно метандростенолон)	18,2 ± 5,2 n = 10	—	5,3 ± 1,6 n = 10
6. Тестостерон и его производные	12,7 ± 4,5, n = 7	—	3,7 ± 1,4 n = 7
7. Десмопрессин	1,8 ± 1,8 n = 1	1,5 ± 1,1 n = 2	1,6 ± 0,9 n = 3
8. Комбинированные оральные контрацептивы	—	1,5 ± 1,1, n = 2	1,1 ± 0,8 n = 2
9. Соматотропный гормон	3,6 ± 2,5 n = 2	—	1,1 ± 0,8 n = 2
10. Кломифена цитрат	3,6 ± 2,5 n = 2	—	1,1 ± 0,8 n = 2
11. Фуросемид	—	1,5 ± 1,1, n = 2	1,1 ± 0,8 n = 2
12. Спиронолактон	—	0,8 ± 0,8 n = 1	0,5 ± 0,5 n = 1
13. Производные витамина D (альфакальцитрол)	—	0,8 ± 0,8 n = 1	0,5 ± 0,5 n = 1
14. Сибутрамин	—	0,8 ± 0,8 n = 1	0,5 ± 0,5 n = 1
15. Кабарголин	—	0,8 ± 0,8 n = 1	0,5 ± 0,5 n = 1

Примечание. Прочерк «—» означает, что случаи злоупотребления данным средством не зарегистрированы.

В зависимости от исходных причин, обуславливающих начало приема лекарственных средств, которое впоследствии стало трактоваться как злоупотребление, всех пациентов можно было разделить на две большие группы.

Первая группа (95 человек) условно названа нами клинической. Она была составлена из пациентов, которым лекарственные средства исходно выписывались по медицинским показаниям лечащими врачами, а далее пациенты самостоятельно в произвольном порядке меняли схему приема этих препаратов, что часто выражалось или в несвоевременной их отмене, или в необоснованном увеличении дозы.

Вторая группа (93 человека), которую мы условно обозначили как амбулаторная, представлена лицами, которые исходно самостоятельно принимали решение о приеме фармакологических препаратов для достижения определенных «гормональных» или «гормоноподобных» эффектов и только впоследствии были вынуждены обратиться за консультативной помощью к эндокринологу, в том числе из-за побочных эффектов этого лечения.

В клинической группе «тройка лидеров» была той же, что и в общей группе: злоупотребление тиреоидными гормонами составляло $46,3 \pm 5,1\%$ ($n = 44$), инсулинами и их аналогами — $35,8 \pm 4,9\%$ ($n = 34$), глюкокортикоидами — $12,6 \pm 3,4\%$ ($n = 12$).

Подгруппа больных, злоупотребляющих тиреоидными гормонами, преимущественно была представлена женщинами ($95,5 \pm 3,1\%$, 2 из 44) в возрасте от 21 до 53 лет ($M = 37$, $Me = 36$ лет). Исходно тиреоидные гормоны (преимущественно L-тироксин) пациентам этой подгруппы назначались, как правило, при первичном гипотиреозе с заместительной целью, далее под контролем содержания в крови тиреотропного гормона (ТТГ) доза L-тироксина регулярно корректировалась. Несмотря на это, указанная категория пациентов характеризовалась наличием клинических признаков тиреотоксикоза и низким уровнем ТТГ в крови. Больные произвольно увеличивали себе дозы гормонального препарата при малейшем ухудшении самочувствия, которое они, как правило, связывали с «нехваткой тиреоидных гормонов в организме».

Пациентам подгруппы злоупотребляющих инъекциями инсулина и его аналогов исходно инсулинотерапия назначалась строго по показаниям и исключительно эндокринологами. Однако в процессе самоконтроля эта категория пациентов не достигала приемлемых значений гликемии, а проводимая ими инсулинотерапия характеризовалась нерациональным режимом инъекций с повышенными дозами инсулина. Как следствие, диабет у этой категории пациентов характеризовался лабильным течением и частыми гипогликемическими состояниями, а также неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (среднее значение гликированного гемоглобина $8,4\%$, $Me 8,7\%$). При активном наблюдении за этими больными, а также при беседах с ними, опросе их родственников и «соседей» по палате выяснялось, что эти лица преднамеренно увеличивали себе дозу инсулина. Мотивировка таких действий, если о ней удавалось узнать, была разной: от получения при гипогликемии «ощущения опьянения», желания ни в коем случае не допустить «хоть малейшего повышения сахара в крови» до стремления продемонстрировать окружающим (чаще врачам) тяжесть течения СД. В целом такое поведение больных СД укладывалось в рамки так называемого «саморазрушающего поведения», для которого свойственны хронические или периодические нарушения режима лечения СД, преднамеренно производимые самим пациентом [3]. Этот тип поведения в большей мере был свойственен мужчинам ($67,7 \pm 8,0\%$, 23 из 34), преимущественно

страдающим СД 1 типа, в возрасте до 40 лет, в большинстве своем имеющим длительный (более 10 лет) «стаж» заболевания и обнаруживающим склонность к таким вредным привычкам, как табакокурение и злоупотребление алкоголем (табл. 2).

Признак	Мужчины (n = 23)	Женщины (n = 11)
СД 1 типа	$87,0 \pm 7,0$ (n = 20)	$88,8 \pm 11,6$ (n = 9)
Возраст до 40 лет	$69,6 \pm 9,6$ (n = 16)	$54,6 \pm 15,0$ (n = 6)
«Стаж» СД более 10 лет	$73,9 \pm 9,2$ (n = 17)	$45,5 \pm 15,0$ (n = 5)
Табакокурение	$69,6 \pm 9,6$ (n = 16)	$18,2 \pm 11,6$ (n = 2)
Злоупотребление алкоголем	$39, \pm 10,2$ (n = 9)	$9,1 \pm 8,7$ (n = 1)

Поведение 4 пациентов из этой подгруппы в большей мере соответствовало симулятивному расстройству, описываемому как синдром Мюнхгаузена [4, 5]. У одного больного СД 1 типа этот синдром имел такую разновидность, как делегированный синдром Мюнхгаузена или синдром Мюнхгаузена по доверенности (Munchausen syndrome by proxy) [6]. Мужчина, 32 года, с детства болеет СД 1 типа, не женат, живет с матерью, часто экстренно госпитализировался в связи с гипогликемическими состояниями и комами в различные стационары. В реанимационном отделении, куда был доставлен пациент в очередной раз, инсулинотерапию осуществляли в строгом соответствии с гликемией, что позволило сократить суточную дозу инсулина примерно в 2 раза (со 100 ЕД/сут до 48 ЕД/сут). Тем не менее через 2 дня после стабилизации состояния гипогликемии вновь возобновились. Выяснилось, что мать пациента скрытно (со сменным бельем) через медицинский персонал передала сыну несколько флаконов инсулина со шприцами. Мотивы такого поведения ни пациентом, ни его матерью при беседе с врачами в полной мере раскрыты не были. В качестве аргументов приводились нелепые доводы об «особом течении диабета», о необходимости инъекций инсулина в больших дозах и предпочтительно на ночь.

Подгруппу пациентов, злоупотребляющих глюкокортикоидами, составили лица, которым эти препараты назначались в качестве заместительной терапии или с целью использования их фармакодинамических эффектов (в частности, противовоспалительного и иммуносупрессивного). С заместительной целью глюкокортикоиды назначались при хронической надпочечниковой недостаточности (n = 3), в качестве фармакодинамической гормонотерапии — при подостром тиреоидите (n = 1), бронхиальной астме (n = 2), ревматоидном артрите (n = 3), ревматической полимиалгии (n = 1), язвенном колите (n = 1) и атопическом дерматите (n = 2). Пациенты этой подгруппы самостоятельно увеличивали дозы или возобновляли ранее отмененный врачами прием глюкокортикоидов. Поводом для нарушений предписанного врачами режима приема глюкокортикоидов в сторону увеличения дозы служило появление или возобновление у пациентов тех или иных неспецифических симптомов, которые не имели прямой связи с основным заболеванием. В результате беспорядочного приема глюкокортикоидов у всех пациентов этой подгруппы формировался лекарственный синдром Кушинга. Рекомендации по снижению дозы или полной отмены этих средств обычно встречали серьезное сопротивление со стороны пациентов, а в одном случае и со стороны матери пациентки, которая поддерживала дочь в стремлении посредством дополнительного приема глюкокортикоидов купировать «ухудшение общего самочувствия».

Среди других средств, которые первоначально были назначены врачами, а затем, несмотря на их отмену, продолжали самостоятельно и бессистемно использоваться пациентами, нами отмечены кортикостероид с выраженной минералокортикоидной активностью флудрокортизон (n = 3) и синтетический аналог вазопрессина десмопрессин (n = 2). Флудрокортизон пациентами продолжал приниматься для профилактики снижения артериального давления, а десмопрессин в качестве средства, предупреждающего ощущение жажды и частые позывы к мочеиспусканию.

В отличие от первой группы, лица, составившую амбулаторную группу, начинали, как указывалось, принимать лекарственные средства с целью достижения отдельных гормональных или гормоноподобных эффектов самостоятельно, без медицинских показаний и рекомендаций врачей. «Мишенью» для лекарственных воздействий служили нарушения в эмоциональной сфере, различные косметические дефекты, сексуальные расстройства и ряд других отклонений, которые беспокоили больных, но сами по себе не представляли, как правило, клинической значимости. В подавляющем числе случаев прием лекарственных средств основывался на советах окружающих, информации, размещенной в средствах массовой информации, в том числе в различных социальных сетях и научно-популярных медицинских сайтах.

Также как и в клинической выборке, в амбулаторной группе чаще прочих средств пациенты злоупотребляли приемом L-тироксина ($65,6 \pm 4,9\%$, n = 61). Причем в подавляющем числе это были женщины ($95,1 \pm 2,8\%$, n = 58), которые на основании неспецифических жалоб (слабость, сонливость, сухая кожа, выпадение волос и т. п.) выставляли самостоятельно себе диагноз «гипотиреоз». Неоправданный прием тиреоидных гормонов, особенно среди женщин, самостоятельно диагностировавших себе гипотиреоз, достаточно распространенное явление и очень близко по природе с так называемым «синдромом Уилсона» [7]. Упомянутый синдром назван именем терапевта, постулировавшего вероятность развития гипотиреоза с соответствующими клиническими симптомами при нормальных показателях тиреоидного статуса. Популяризация этого ненаучного воззрения обеспечила ему немалое число сторонников и явилась толчком для распространения практики применения тиреоидных гормонов

без медицинских показаний, особенно в среде женщин ипохондрического склада, легко выявляющих у себя симптомы гипотиреоза на основании различных опросников.

Спектр других препаратов, используемых без назначения врача, был достаточно разнообразен (табл. 1), но круг причин, обусловивших их использование, был ограничен и имел гендерные различия.

14 из 26 мужчин амбулаторной группы применяли средства для повышения мышечной массы и улучшения рельефа мускулатуры. В этих целях использовались стероидные анаболики (преимущественно метандростенолон) (n = 9), инъекции соматотропного гормона (n = 2) и инсулина (n = 2). Без назначений врачей 9 мужчин в течение длительного времени применяли лекарственные средства, направленные на повышение «мужского» гормона тестостерона для улучшения сексуальной функции. В 7 случаях бесконтрольно применялся тестостерон и его производные, в 2 случаях — кломифен цитрат. 3 мужчин злоупотребляли приемом тиреоидных гормонов с целью «усиления обмена веществ» и «устранения повышенной утомляемости».

9 женщин амбулаторной группы, не вошедших в подгруппу злоупотребляющих тиреоидными гормонами, в соответствии с преследуемыми целями распределялись следующим образом. 4 пациентки ставили себе задачу похудеть, несмотря на нормальные показатели антропометрии. Для этого использовали в течение длительного времени диуретики (фуросемид, n = 2; спиронолактон, n = 1) и сибутрамин в максимальной дозе 15 мг/сут (n = 1). 2 женщины стремились массу тела увеличить и придать фигуре «женские формы» путем приема комбинированных оральных контрацептивов. В одном случае пациентка в течение длительного времени по совету подруги «для профилактики бесплодия» принимала каберголин, в другом — бесконтрольно употребляла альфакальцидол для «защиты костей и зубов».

Несмотря на то, что поводом для обращения к эндокринологу у большинства представителей амбулаторной группы служили те или иные нарушения в состоянии здоровья, связанные со злоупотреблением лекарственных средств, убедить их в отказе от приема этих препаратов представляло чрезвычайную сложность. Речь в данном случае, по всей видимости, идет об устойчивой химической аддикции [8]. Она выражалась в зависимом поведении пациентов от лекарств, прием которых был инициирован ими самими.

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют, что на фоне очевидных успехов последних десятилетий, появления новых возможностей эффективной коррекции гормональных нарушений современная эндокринология столкнулась с серьезным вызовом — появлением среди пациентов эндокринного профиля особой, пусть относительно малочисленной, но достаточно сложной в плане ведения категории больных — лиц, злоупотребляющих лекарственными средствами. Очевидно, что выработка эффективных стратегий лечения этих больных возможна только на основе междисциплинарного взаимодействия — объединения усилий эндокринологов, наркологов, психиатров и психологов.

Литература

1. Мадянов И. В., Голенков А. В., Нагаева А. А., Никифорова Е. Н., Доманова Т. Г. Передозировка инсулина при сахарном диабете. Новый аспект проблемы / Сборник научных трудов «Вопросы клинической медицины». Чебоксары, 1994. С. 317–318.
2. Чуркин А. А., Мартюшов А. Н. Практическое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: МегаПро, 2010. 132 с.
3. Старостина Е. Г., Володина М. Н. Роль комплаентности в ведении больных диабетом // Русский медицинский журнал. 2015; 8: 477–480.
4. Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Михайлова Е. В., Стоилов Л. Д., Кравченко Т. В. Случай синдрома Мюнхгаузена на фоне вторичного сахарного диабета // Сахарный диабет. 2003; 1: 22–24.
5. Лукьянова И. Ю., Шишкин А. Н., Баранов Д. З., Семенова О. И. Гипогликемия как проявление «синдрома Мюнхгаузена»: дифференциальная диагностика (клинический случай) // *Juvenis scientia*. 2017; 1: 11–15.
6. Дюкова Г. М. Синдром Мюнхгаузена в клинической практике // Лечение заболеваний нервной системы. 2015; 1 (16): 27–34.
7. Фадеев В. В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014; 10 (4): 9–19. DOI: 10.14341/ket201449_19.
8. Зальмунин К. Ю., Менделевич В. Д. Химические и нехимические аддикции в аспекте сравнительной аддиктологии // Журнал неврологии и психиатрии. 2014; 5 (2): 3–8.

И. В. Мадянов*¹, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Голенков**, доктор медицинских наук, профессор

* ГАУ ДПО ИУВ МЗ ЧР, Чебоксары

** ФГБОУ ВО ЧГУ им. И. Н. Ульянова, Чебоксары

¹ Контактная информация: igo-madyanov@yandex.ru

Злоупотребления лекарственными средствами в практике эндокринолога/ И. В. Мадянов, А. В. Голенков
Для цитирования: Лечащий врач № 3/2019; Номера страниц в выпуске: 20-23
Теги: гипогликемия, сахарный диабет, гипотиреоз, нарушения режима.

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.