

Применение препарата Магне-В6 для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией

В. В. Калинин Е. В. Железнова Т. А. Рогачева Л. В. Соколова Д. А. Полянский А. А. Земляная Д. М. Назметдинова

Магне-В6 применили для лечения 25 больных с разными формами эпилепсии на фоне терапии антисудорожными средствами. Во всех случаях психический статус больных характеризовался наличием депрессии, тревоги и отдельных психотических явлений. Препарат применялся в средней терапевтической дозе в течение 28 дней. Для оценки состояния больных наряду с психопатологическим обследованием использовался психометрический метод по шкалам самооценки тревоги и депрессии Zung и SCL-90 и шкале «Общего клинического впечатления» (CGI). Установлено общее положительное неспецифическое действие Магне-В6 на психическое состояние пациентов, наиболее выраженное в отношении аффективных расстройств. Положительное влияние препарата начинается с 14-го дня лечения и достигает статистически достоверного уровня к 28-му дню. Более эффективным препарат был при церебрастеническом и субдепрессивном синдромах и эффективность его была меньшей при энцефалопатическом синдроме. Препарат хорошо переносился и не вызывал каких-либо побочных явлений.

Эпилепсия представляет пример заболевания, при котором могут развиваться самые разные психопатологические феномены, как в рамках пароксизмов, так и в межприступном периоде. Депрессии относятся к наиболее частым из таких расстройств. Их частота при эпилепсии достигает 22—44% [5, 6, 10], что делает актуальными их своевременное выявление и назначение адекватной терапии. Депрессии при эпилепсии возникают безотносительно к конкретной форме болезни [7, 8, 10], хотя есть данные о том, что вероятность их развития выше при височной эпилепсии, протекающей со сложными парциальными припадками [3]. До сих пор не выяснено отличаются ли феноменологически депрессивные расстройства при эпилепсии от типичных рекуррентных (эндогенных) депрессий. Отсутствует ясность и в отношении особенностей терапии подобных состояний. В соответствующих руководствах [4] в первую очередь указывается на целесообразность применения антидепрессантов. При этом предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, поскольку они не снижают порога судорожной готовности. Признавая обоснованность терапии депрессии при эпилепсии антидепрессантами, нельзя не отметить того, что упомянутые депрессивные состояния обычно возникают у больных с многолетним течением эпилептического процесса и в связи с этим в генезе депрессий нельзя исключить и участия фактора органического поражения мозговой ткани, приводящего к развитию энцефалопатии. Следует также иметь в виду и сопутствующие депрессии расстройства других регистров в виде навязчивостей, фобических переживаний, церебрастенической симптоматики и личностных девиаций, т.е. развитию достаточно сложных психопатологических синдромов. Кроме того, при эпилепсии чаще всего речь идет о тревожно-депрессивных состояниях. Необходимо обратить внимание и на наличие у больных эпилепсией мнестико-интеллектуального снижения (дефекта). Все эти особенности естественно требуют учета при определении тактики терапевтического вмешательства в каждом конкретном случае. Противоречивость характеризует

отношение к применению для лечения аффективной патологии у больных эпилепсией препаратов из группы церебропротекторов: с одной стороны, существует табу, распространяющееся на некоторые ноотропные препараты, в частности пирацетам (ноотропил), а с другой, имеются рекомендации к использованию таких препаратов, как пантогам. К группе ноотропов близок комбинированный препарат Магне-В6, разработанный и выпускаемый фармацевтической компанией «Sanofi-Synthelabo» (Франция). Входящий в его состав магний, уменьшая возбудимость нейронов, замедляя передачу сигнала в нейромышечных синапсах и участвуя во многих ферментативных процессах, нормализует функционирование нервной системы. Вторым компонентом препарата — пиридоксин (витамин В6) как кофермент также участвует во многих обменных процессах, способствует проникновению ионов магния во внутриклеточное пространство и вступлению его в многочисленные биохимические реакции. В связи с указанными особенностями действия Магне-В6 нашел применение при синдромах, связанных с дефицитом магния в организме, вегетативной дистонии и астеноневротических состояниях [1, 2]. В результате припадков при эпилепсии может возникать церебральная ишемия, способствующая повреждению мембран нейронов головного мозга, приводя к дефициту магния. Это в свою очередь приводит к внутриклеточному ацидозу, гемодинамическим нарушениям, артериальной гипертензии, нарушению микроциркуляции, что усиливает гибель нейронов. Иными словами, возникает универсальная для патологии ситуация порочного круга, которая требует терапевтических мер, направленных на разрыв цепи перечисленных реакций. Одной из таких мер может быть дотация ионов магния во внутриклеточное пространство нейронов. Однако соответствующих сведений в отношении применения препаратов магния при эпилепсии и, в частности Магне-В6, для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией пока нет. Это и послужило основанием для данного исследования. Цель настоящего исследования состояла в определении тимолептических и противотревожных свойств препарата Магне-В6 при лечении тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией.

Материал и методы. Наблюдали 25 больных эпилепсией с аффективными расстройствами. Среди них были 14 мужчин и 10 женщин, возраст которых колебался от 19 до 56 лет. Возраст пациентов ко времени начала заболевания был от 1 года до 30 лет. По диагнозам больные распределялись следующим образом: генерализованная эпилепсия — 5 больных (4 случая идиопатической генерализованной и 1 — криптогенной генерализованной); парциальная эпилепсия — 20 (15 случаев криптогенной и 5 случаев симптоматической парциальной эпилепсии). Критериями для включения больных в исследование был не только диагноз эпилепсии, но и выраженность депрессии не менее 25 баллов и выраженность тревоги не менее 24 баллов по шкале Zung. Наряду со шкалой Zung, применялась шкала самооценки SCL-90. Выбор шкал самооценки для исследования объяснялся стремлением объективизировать полученные результаты с целью исключения фактора предубеждения со стороны лечащих врачей. Психометрическое исследование проводилось до начала применения препарата Магне-В6 (0 день), а также через 14 и 28 дней терапии. От всех больных до начала исследования было получено информированное согласие на участие в нем, при этом сообщалось, что изучаемый препарат относится к группе минерально-витаминных комплексов. Вместе с тем, чтобы исключить возможность внушения больным не говорилось, что будут изучаться антидепрессивные и противотревожные свойства препарата. При психопатологическом исследовании у больных были выделены следующие 3 синдрома: церебрастенический с тревожно-депрессивными включениями (10 человек), депрессивно-ипохондрический (7) и энцефалопатический (8). Их клиническое определение было дополнено оценкой по модифицированной нами шкале «Общего клинического впечатления» (CGI) в диапазоне баллов от 0 до 3 (0 баллов — отсутствие; 1 балл — его легкая выраженность, не

приводящая к выраженной дезадаптации больного; 2 балла — средняя выраженность; 3 балла — глубокая депрессия). В последующем, исходя из первоначальных значений и оценки выраженности патологии на 14-й и 28-й дни терапии, была рассчитана степень редукции психопатологической симптоматики. Препарат Магне-В6 применялся в виде таблеток для приема внутрь в дозе 2 таблетки 3 раза в сутки, а также в виде раствора для приема внутрь до 3 ампул в сутки (300 мг магния и 30 мг пиридоксина). В период терапии Магне-В6 все больные продолжали принимать ранее назначенные антиэпилептические препараты, но применение антидепрессантов было исключено. До начала статистических расчетов были построены кривые распределения основных показателей, которые оказались приближенными к нормальному распределению. Это позволило использовать критерий Стьюдента для различий между количественными показателями. Использовались двусторонние критерии значимости различий ($p < 0,025$), поскольку а priori было не ясно, в каком направлении произойдут изменения показателей. Результаты

Показатели по шкалам	До начала терапии	14-й день терапии	28-й день терапии	Основные показатели	
Шкала SCL-90					
Суммарная оценка	49,4±42,6	33,64±22,4 ($p=0,02$)	26,92±24,99 ($p=0,0008$)	выраженности психопатологической симптоматики по разным шкалам приведены в табл. 1. Они свидетельствуют прежде всего об эффективности изучаемого препарата. Так, в процессе терапии отмечается уменьшение не только показателей шкалы SCL-90 и	
Соматизация	5,36±5,84	4,04±4,72	3,72±3,66		
Обсессии	8,12±5,83	5,08±4,26 ($p=0,027$)	4,84±4,16 ($p=0,0011$)		
Межличностная чувствительность	6,32±6,33	4,8±4,4	3,48±2,95 ($p=0,011$)		
Депрессия	9,52±8,01	6,8±6,18 ($p=0,036$)	5,04±5,32 ($p=0,0005$)		
Тревога	5,66±7,98	3,56±3,52	2,4±3,4 ($p=0,005$)		
Агрессивность	3,4±4,59	2,04±2,17	1,84±1,6		
Фобии	2,88±4,74	1,26±1,52	1,26±2,0		
Паракомпьютерные симптомы	2,96±3,37	2,0±2,14	1,76±3,0 ($p=0,043$)		
Психотическая симптоматика	4,96±6,02	2,16±2,11 ($p=0,02$)	2,48±4,18 ($p=0,005$)		
Шкала Zung					
Депрессия	34,68±11,13	32,08±8,77	31,52±10,64 ($p=0,024$)		
Тревога	33,36±11,12	29,92±7,15	28,44±7,96 ($p=0,0003$)		
Шкала CGI					
	2,12±0,6	1,2±0,58 ($p=0,0001$)	0,64±0,57 ($p=0$)		

шкалы Zung для депрессии и тревоги, но и шкалы CGI. Большинство статистически значимых различий по сравнению с фоном были получены на 28-й день терапии. Они касались симптоматики обсессий, депрессии, тревоги, межличностной чувствительности, психотической симптоматики и суммарной оценки по шкале SCL-90. Существенно, что снижение суммарной

оценки шкалы SCL-90 достигало статистически значимого уровня уже к 14-му дню терапии. С другой стороны, такие симптомокомплексы, отраженные в SCL-90, как фобии, агрессивность и параноидная симптоматика, если и подвергались редукции, то она не достигала статистически значимого уровня. Депрессия и тревога по шкале Zung достоверно снижались в степени своей выраженности только к 28-му дню терапии, хотя по шкале CGI статистически значимое снижение ведущих синдромов имело место уже к 14-му дню. В работе также была предпринята попытка установления коррелятов эффективности терапии препарата Магне-В6. Для этого использовался коэффициент корреляции Пирсона между показателями доли редукции симптоматики (на основе шкалы общего клинического впечатления и шкалы SCL-90) для 14-го и 28-го дней терапии, с одной

Психопатологические данные	r	p
Шкала Zung		
Депрессия (14-й день терапии)	-0,44	<0,05
Тревога (фоби)	-0,40	<0,05
Тревога (14-й день терапии)	-0,46	<0,05
Шкала SCL-90		
Обсессивн (фоби)	-0,44	<0,05
Депрессия (фоби)	-0,42	<0,05
Параноидная симптоматика (фоби)	-0,45	<0,05
Психотическая симптоматика (фоби)	-0,55	<0,01
Суммарная оценка (фоби)	-0,45	<0,05
Депрессия (14-й день терапии)	-0,48	<0,05
Тревога (14-й день терапии)	-0,45	<0,05
Суммарная оценка (14-й день терапии)	-0,41	<0,05

стороны, и исходными клинико-психопатологическими показателями, с другой стороны. Эти данные представлены в табл. 2. Из нее видно, что все корреляции носили характер отрицательной зависимости. Из этого следует, что изначально высокая выраженность тревожной симптоматики по шкале Zung, а также депрессивных, обсессивных, параноидных и психотических переживаний до назначения препарата предвещают низкую его эффективность к концу курса терапии. С другой стороны, сохранение высокой выраженности депрессивной и тревожной симптоматики по шкале Zung, равно как высокие значения тревоги и депрессии по шкале SCL-90 на 14-й день терапии предвещают недостаточный эффект

препарата и к концу курса. Интересно, что корреляционный анализ между исходными показателями и степенью редукции психопатологической симптоматики на основе данных шкалы SCL-90 к 28-му дню терапии раскрыл лишь одну статистически значимую связь — с частотой припадков. При этом коэффициент корреляции составлял $-0,61$, ($p < 0,01$). Из этого следует, что изначально высокая частота припадков предвещает низкую эффективность препарата Магне-В6. На заключительном этапе было проанализировано влияние пола, диагноза, типа припадков и характера ведущего психопатологического синдрома на эффективность препарата. Оказалось, что у мужчин наблюдается более выраженная редукция симптоматики по шкале SCL-90 к 14-му дню терапии, чем у женщин ($0,47 \pm 0,25$ и $0,11 \pm 0,4$ соответственно; $p = 0,001$). Диагноз эпилепсии влияния на степень редукции психопатологической симптоматики не оказывал, аналогично этому не имела значения и семиотика припадков. С другой стороны, сопоставление влияния ведущего психопатологического синдрома (церебростенический, депрессивно-ипохондрический, энцефалопатический) показало, что их особенности в отношении редукции симптоматики выявляются только по шкале CGI. Так, при сравнении церебростенического и энцефалопатического синдромов установлена большая эффективность препарата к 28-му дню терапии для первого из синдромов: соответственно доля их редукции была $0,77 \pm 0,34$ и $0,33 \pm 0,28$ ($p = 0,01$). Сопоставление субдепрессивного и энцефалопатического синдрома показало большую эффективность препарата в группе больных с первым из них. При этом наблюдалась тенденция к различиям к 14-му дню терапии ($0,5 \pm 0,1$ и $0,21 \pm 0,29$; $p = 0,027$) и появление достоверных различий к 28-му дню ($0,81 \pm 0,24$ и $0,33 \pm 0,28$; $p = 0,0040$). Различий в эффективности между группой больных с церебростеническим и субдепрессивным синдромом установлено не было. Препарат хорошо переносился и не вызывал сколько-нибудь заметных побочных эффектов. Обсуждение Как указывалось выше, в нашем исследовании минерально-витаминный комплекс Магне-В6 применялся в условиях исключения назначения других психотропных препаратов, но на фоне продолжающейся антиэпилептической терапии. Полученные результаты показывают, что

включение в комплексную терапию больных эпилепсией препарата Магне-В6 приводит к достоверным изменениям в психическом состоянии больных. Положительные сдвиги начинают проявляться на 14-й день лечения и достигают статистически значимого уровня к концу 4-й недели терапии. Это проявляется как в показателях субъективной оценки больными своего самочувствия (по шкалам Zung и SCL-90), так и при клинической оценке состояния пациента врачом, подкрепленной данными шкалы CGI. В процессе терапии Магне-В6 происходило снижение выраженности не только тревоги и депрессии, но и навязчивостей, параноидных переживаний и других психотических явлений. Последние у наших больных не достигали той степени выраженности, которая наблюдается при эндогенных психозах, но тем не менее встречавшиеся у обследованных больных идеи отношения и ущерба и отрывочные элементарные галлюцинаторные включения позволяли в соответствии с показателями шкалы SCL-90 говорить о параноидном и психотическом регистре расстройств. Они, не определяя ведущего психопатологического синдрома, были сопряжены с аффективными переживаниями — тревогой и депрессией, что отражалось и в фабуле бредовых высказываний (синтимные и голотимные бредовые включения по С. Scharfetter [9]). Сказанное позволяет сделать вывод, что Магне-В6 оказывает общий эффект на психическое состояние больных эпилепсией, характеризующееся тревогой и депрессией с отдельными обсессивными и бредовыми включениями. Влияние препарата на собственно аффективные переживания было наиболее выражено. Препарат оказывал больший эффект в случае ведущей церебрастенической и субдепрессивной симптоматики, и эффективность его была меньшей при энцефалопатическом синдроме. Очевидно, что наличие энцефалопатии свидетельствует о необратимости органических изменений в головном мозге, которые хуже реагируют на терапию препаратом, чем церебрастенические и субдепрессивные расстройства, предположительно имеющие в своей основе функциональные изменения. В пользу недостаточной эффективности препарата при энцефалопатии говорит и факт отрицательной корреляции ($r=-0,6$; $p<0,01$) между частотой припадков и степенью редукции симптоматики по шкале SCL-90 к 28-му дню терапии. Характер эпилептических припадков не оказывал влияния на эффективность Магне-В6, но их частота (безотносительно к семиотике) имела неблагоприятное значение для степени редукции психопатологической симптоматики. Достаточно неожиданным для нас явился факт большей эффективности Магне-В6 у мужчин по сравнению с женщинами. Поскольку это выявилось только к 14-му дню терапии, то полученные различия могут носить и случайный характер, особенно в связи с малочисленностью нашей выборки. Поэтому эти данные требуют проверки на большем числе наблюдений. Важными для общей оценки эффективности Магне-В6 являются результаты ее корреляции с первоначальными психопатологическими данными. Большая эффективность препарата отмечалась при исходной незначительной выраженности тревожных, депрессивных, обсессивных, параноидных и других психотических переживаний. Изначально большая выраженность психопатологической симптоматики свидетельствует о достаточно тяжелых, а возможно и необратимых структурно-органических изменениях в ткани головного мозга, что и обусловило меньшую эффективность препарата в этих случаях по сравнению с более легкими случаями. Оценивая действие Магне-В6 в целом, можно предположить, что речь идет прежде всего о неспецифическом влиянии препарата на головной мозг, которое создает условия для восстановления утраченных функций, а не о специфическом антидепрессивном, анксиолитическом или антибредовом его эффектах. Именно указанное неспецифическое действие делает Магне-В6 ценным препаратом для лечения психической патологии при органических поражениях головного мозга, в том числе и при эпилепсии с нетяжелыми тревожно-депрессивными, обсессивными и другими расстройствами. Препарат можно использовать в виде дополнительного средства к антиконвульсантам.

Литература

1. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Магне-В6 в лечении синдрома вегетативной дистонии. *Лечение нервных болезней* 2003; 2: 1—4.
2. Громова О.А. Дефицит магния в организме ребенка с позиции практикующего врача. *Рос педиат журн* 2002; 5: 1—5.
3. Barraclough B. Suicide and epilepsy. In: *Epilepsy and psychiatry*. M. Reynolds, M. Trimble (Eds.). 1981; 72—76.
4. Barry J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy. In: *Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment*. A. Ettinger, A. Kanner (Eds.). Philadelphia 2001; 45—71.
5. Blumer D., Montouris G., Hermann B. Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1995; 7: 445—456.
6. Edeh J., Toone B., Corney R. Epilepsy, psychiatric morbidity, and social dysfunction in general practice. Comparison between hospital clinic patients and clinic non-attenders. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 1990; 3: 180—192.
7. Kirshner H. *Behavioral neurology. Practical science of mind and brain*. Boston 2002; 474.
8. Robertson M., Trimble M. Depressive illness in patients with epilepsy: a review. *Epilepsia* 1983; 24: Suppl 2: 109—116.
9. Scharfetter C. *Allgemeine Psychopathologie*. Stuttgart 2002; 363.
10. Schmitz B. Depressive disorders in epilepsy. In: *Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs*. M. Trimble, B. Schmitz (Eds.). UK 2002; 19—34.
11. Trimble M. Psychosomatic aspects of epilepsy. *Adv Psychosomatic Medicine Basel* 1985; 13: 133—150.