

© Коллектив авторов, 2016

О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ МАГНИЯ С АНТИБИОТИКАМИ И ДЕФИЦИТЕ МАГНИЯ, ВОЗНИКАЮЩЕМ В РЕЗУЛЬТАТЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

О.А. ГРОМОВА¹, И.Ю. ТОРШИН², В.С. МОИСЕЕВ³, М.А. СОРОКИНА³

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», кафедра фармакологии, г. Иваново

² ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», кафедра интеллектуальных систем, г. Долгопрудный

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра терапии, г. Москва



Между ионами магния и определенными антибиотиками (прежде всего, аминогликозидами и фторхинолонами) существуют антагонистические взаимодействия. Во-первых, антибиотикотерапия вызывает сильнейшие потери магния организмом, что обуславливает необходимость назначения магниевых препаратов. Во-вторых, ионы магния несколько снижают эффективность фторхинолонов и аминогликозидов за счет комплексообразования. Поэтому раздельный прием антибиотиков и препаратов магния способен повысить и эффективность, и безопасность антибиотикотерапии.

Ключевые слова: магний, дефицит магния, антибиотики, аминогликозиды, фторхинолоны, амфотерицины, Магне В₆, Магне В₆ Форте.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С., Сорокина М.А. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. Терапия. 2017;1(11):135–143

135

ON THE PHARMACOLOGICAL INTERACTIONS OF ANTIBIOTICS WITH MAGNESIUM AND ON THE MAGNESIUM DEFICIENCY ARISING AS A RESULT OF ANTIBIOTIC TREATMENT

O.A. GROMOVA¹, I.YU. TORSHIN², V.S. MOISEEV³, M.A. SOROKINA³

¹ Ivanovo state medical academy, Department of pharmacology, Ivanovo

² Moscow institute of physics and technology, Department of intelligent systems, Dolgoprudny

³ Peoples' Friendship University of Russia, Department of therapy, Moscow

There are antagonistic interaction between magnesium ions and certain antibiotics (especially aminoglycosides and fluoroquinolones). Firstly, antibiotics cause severe loss of magnesium that necessitates administration of magnesium preparations. Secondly, magnesium ions reduce the effectiveness of fluoroquinolones and aminoglycosides due to chelation. Therefore, separate intake of antibiotics and of magnesium preparations has to be stipulated in order to increase the efficiency and the safety of antibiotic therapy.

Key words: magnesium, magnesium deficiency, antibiotics, aminoglycosides, fluoroquinolones, amphotericins, Magne В₆, Magne В₆ Forte.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Gromova O.A., I.Yu. Torshin, Moiseev V.S., Sorokina M.A. On the pharmacological interactions of antibiotics with magnesium and on the magnesium deficiency arising as a result of antibiotic treatment. Therapy. 2017;1(11):135–143

Ряд фармакологических средств (антибиотики, противоопухолевые препараты, иммунодепрессанты [1]) нарушают абсорбцию магния за счет воздействия на его почечную фильтрацию [2]. Большая часть магния (более 65%) фильтруется в почках и реабсорбируется в петле Генле, особенно в ее толстой восходящей ветви. Реабсорбция магния в петле Генле зависит от потенциала клеточных мембран и интенсивности обмена ионов хлорида и натрия.

Эти процессы, к сожалению, весьма чувствительны к воздействию ксенобиотических молекул, к которым относится подавляющее большинство лекарственных средств. Поэтому выраженная гипомagneмия часто наблюдается у пациентов, принимающих не только петлевые диуретики и осмотические вещества [3], но и другие виды фармацевтических препаратов, прежде всего антибиотики [4].

В настоящей статье представлены результаты систематического анализа фармакологических взаимодействий магния и антибиотиков. Последовательно рассматриваются антибактериальные эффекты магния, воздействие ионов магния на эффективность антибиотиков, антибиотики и другие препараты, вызывающие потери магния, в т.ч. аминогликозиды и фторхинолоны.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАГНИЯ

Ионы магния характеризуются антибактериальной активностью против стафилококков в стационарной фазе, т.к. разрушают мембранные оболочки золотистого стафилококка (рис. 1). В отличие от *Staphylococcus aureus* ионы магния не оказывают воздействия на кишечную палочку и сальмонеллу [5].

Антибактериальные свойства магния были показаны в модели имплантат-ассоциированной мети-

циллин-резистивной инфекции *S. aureus* [6]. Антибактериальная эффективность металлических дисков из магния и титана (контроль) анализировалась после культивирования *S. aureus* в течение 6, 12 и 24 ч. Через 24 ч на поверхности Mg-дисков отмечены самые низкие уровни колонизации, и достоверно установлена бактерицидная эффективность магния по сравнению с титаном ($p=0,01$; рис. 2).

ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНОВ МАГНИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ

Показано влияние ионов кальция и магния на восприимчивость *Pseudomonas* к тетрациклину, гентамицину, полимиксину В и карбенициллину. Ионы кальция и магния увеличивают минимальные ингибирующие концентрации (МИК) тетрациклина, гентамицина, полимиксина и карбенициллина для 13 видов *Pseudomonas* [7]. Сочетание кальция и магния привело к увеличению МИК гентамицина.

Комплексообразование магния с фторхинолонами влияет на их антибактериальные свойства. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса позволила локализовать Mg-связывающие сайты фторхинолонов между кетонной и карбоксильной группами. Сродство магния к фторхинолонам коррелировало с их антимикробными свойствами против кишечной палочки и золотистого стафилококка [8].

Например, антацид, содержащий гидроксиды магния и алюминия, существенно влияет на всасывание и элиминацию пefлоксацина у здоровых добровольцев. В рандомизированном перекрестном исследовании каждый участник получал 400 мг пefлоксацина внутрь с добавлением или без добавления антацида. Совместное применение с антацидными средствами вызвало снижение уровней пefлоксацина в плазме и

Рис. 1. Антибактериальная активность ионов кальция и магния против золотистого стафилококка

После 40-минутной совместной инкубации с Mg^{2+} или Ca^{2+} в концентрациях 5–40 ммоль/л выживаемость стафилококков дозозависимо снижается.

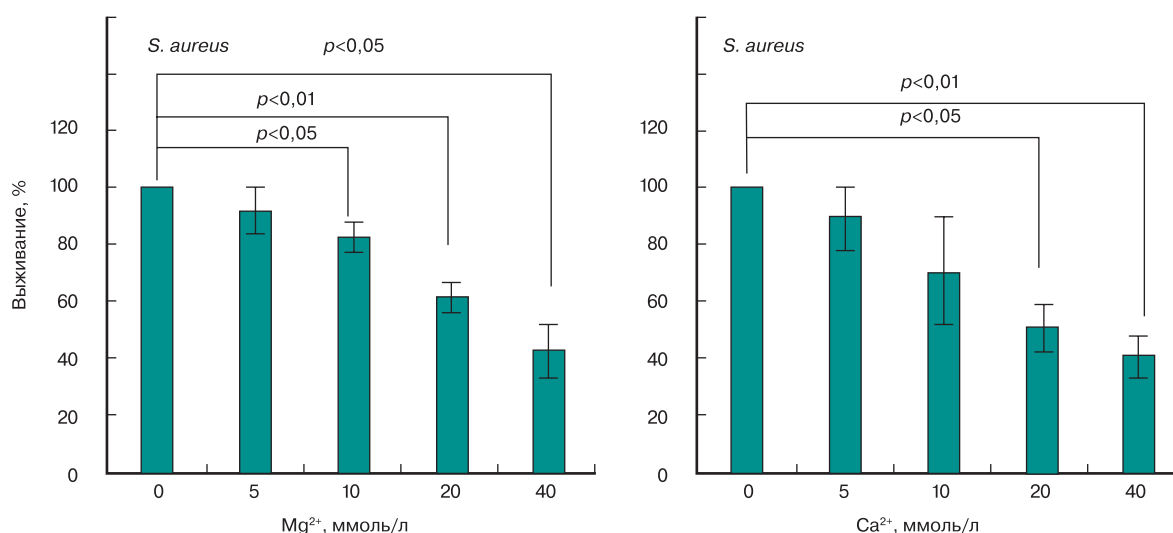
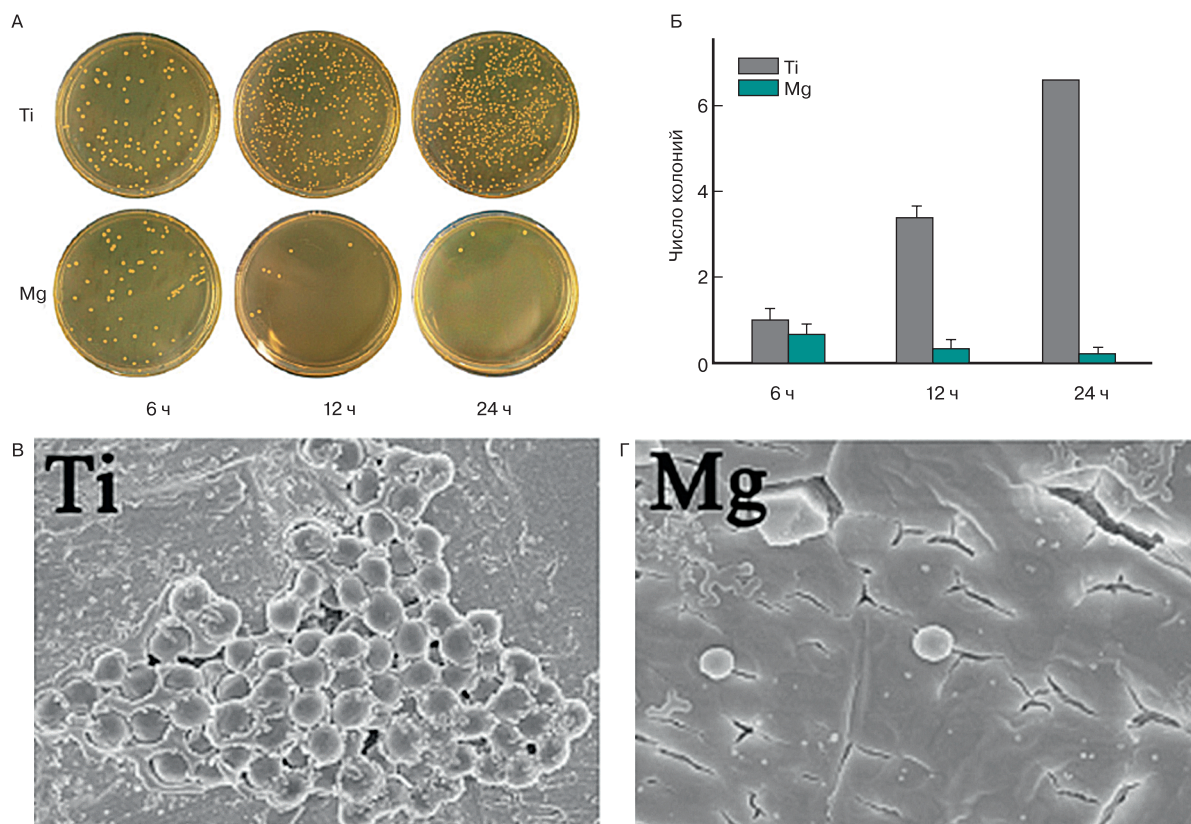


Рис. 2. Антибактериальные свойства магниевых имплантов против золотистого стафилококка (А). Типичные изображения жизнеспособных бактерий, выращенных на различных образцах через 6, 12 и 24 ч культуры (Б). Количественная оценка числа жизнеспособных бактерий (В, Г). Сканирующая электронная микроскопия культур бактерий, адсорбированных на тестируемых дисках через 24 ч после посева



137

в моче. Площадь под кривой «концентрация—время» значительно уменьшилась ($p < 0,001$), что указывает на нарушение всасывания пefлоксацина из желудочно-кишечного тракта. Относительная биодоступность пefлоксацина при комбинации с антацидом составила 44% от биодоступности без антацидов. Период полужизни пefлоксацина был значительно короче после его совместного приема с антацидом. Таким образом, чтобы обеспечить достаточную терапевтическую эффективность фторхинолонов, их следует принимать по крайней мере за 2 ч до приема антацидов [9]. Все эти результаты указывают на необходимость как можно более длительного перерыва между приемами препаратов магния и антибиотиков.

АНТИБИОТИКИ И ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ПОТЕРИ МАГНИЯ

Антибиотики зачастую проявляют нефротоксичные и, в каком-то смысле, кардиотоксичные свойства. Во многом эти эффекты обусловлены именно потерями магния, которые возникают даже при однократном приеме антибиотиков. Так, гипомagneмия и нефротоксичность стимулируются приемом аминогликозида амфотерицина [10]. Фторхинолоны повышают риск фатальной арит-

мии «пируэт» (torsades de pointes) [11]; макролиды усугубляют гипокалиемию, гипомagneмию, брадикардию и удлинение QT на ЭКГ [12].

Из нежелательных эффектов антибиотикотерапии, специфически ассоциированных именно с потерями магния, следует выделить синдром «длинного QT», характеризующийся наследственным или приобретенным удлинением интервала QT на ЭКГ, которое существенно повышает риск желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Удлинение QT стимулируется антиаритмическими средствами классов IA и III, антибиотиками (макролиды и фторхинолоны), антидепрессантами (особенно трициклическими), нейролептиками (галоперидол и фенотиазины) и др. [13].

Медикаментозная гипомagneмия по большей части происходит вследствие потери магния с мочой за счет усиления почечного клиренса. Магний-выводящие лекарства требуют достаточно частой проверки концентраций магния в плазме крови и эритроцитах [14]. Практически более приемлемым является профилактическое назначение препаратов магния на основе органических солей для профилактики гипомagneмии и истощения магниевых депо организма. К антибиотикам, вызывающим наиболее сильные потери магния, относятся аминогликозиды и фторхинолоны.

ГЕНТАМИЦИН И ДРУГИЕ АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Гипомагниемия является частым осложнением терапии аминогликозидами, т.к. повсеместно используемые терапевтические дозы этих антибиотиков вызывают гипомагниемия более чем у 30% пациентов. Больные, не получающие дотаций магния, имеют высокий риск развития гипомагниемии [15].

В эксперименте эффекты аминогликозидов гентамицина, неомицина и тобрамицина на экскрецию кальция и магния были сопоставимы, в то время как нефротоксичное действие было наибольшим у неомицина и наименьшим — у тобрамицина [16]. Терапия гентамицином ассоциирована с симптоматическими гипомагниемией, гипокальциемией и гипокалиемией. Установлена достоверная корреляция между кумулятивной дозой гентамицина и сывороточной концентрацией Mg ($p < 0,05$), а также между кумулятивной дозой гентамицина и почечной экскрецией Mg ($r = 0,89$; $p < 0,01$) [17].

Нефротоксичность гентамицина значительно усиливалась недостатком магния в диете: повреждения почек и смертность были более выраженными [18]. И наоборот, достаточная обеспеченность пищевым магнием оказывает защитное действие, предупреждая развитие острой почечной недостаточности после введения гентамицина внутримышечно (20 мг/кг). Гистологические исследования показали, что наименее тяжелая патология почечной ткани имела место у крыс, получавших диету с нормальным и высоким содержанием магния [19].

Гипомагниемия, ассоциированная с применением гентамицина, вызывает гиперальдостеронизм и канальцевую токсичность, что делает необходимым постоянный контроль уровней магния, кальция и калия в сыворотке [20]. Гентамицин, известный своим нефротоксичным действием, стимулирует немедленную экскрецию кальция и магния с мочой. В эксперименте гентамицин (40 мг/кг) вводился в течение 7 сут. В течение 6 ч после введения он стимулировал значительную гиперкальциурию (14-кратное увеличение по сравнению с контролем) и гипермагниезурию (увеличение в 10 раз; рис. 3). Даже однократное введение гентамицина (в дозе 40 мг/кг) индуцировало значительные кальцеурию и магниезурию.

Клиническая практика многократно подтверждает, что аминогликозиды отрицательно влияют на почечный гомеостаз магния. Например, в исследовании пациентов с кистозным фиброзом ($n=24$; 9–19 лет) участники были госпитализированы из-за обострения легочных симптомов, вызванных синегнойной палочкой. Больные получали аминогликозид амикацин и цефалоспорин цефтазидим в течение 14 сут. Не было отмечено достоверных изменений уровней креатинина, мочевины, натрия, калия и кальция в плазме. Однако терапия антибиотиками значительно снизила концентрацию магния в плазме крови — с 0,77 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,74–0,81) до 0,73 ммоль/л (95% ДИ 0,71–0,75). Параллельно отмечено увеличение фракционной экскреции магния с мочой — с 0,057 (95% ДИ 0,049–0,72) до 0,072 (95% ДИ

Рис. 3. Изменения в почечной экскреции электролитов после инъекций гентамицина

Почечная экскреция выражена как отношение уровней электролита/креатинина к значению данного отношения на день 0.

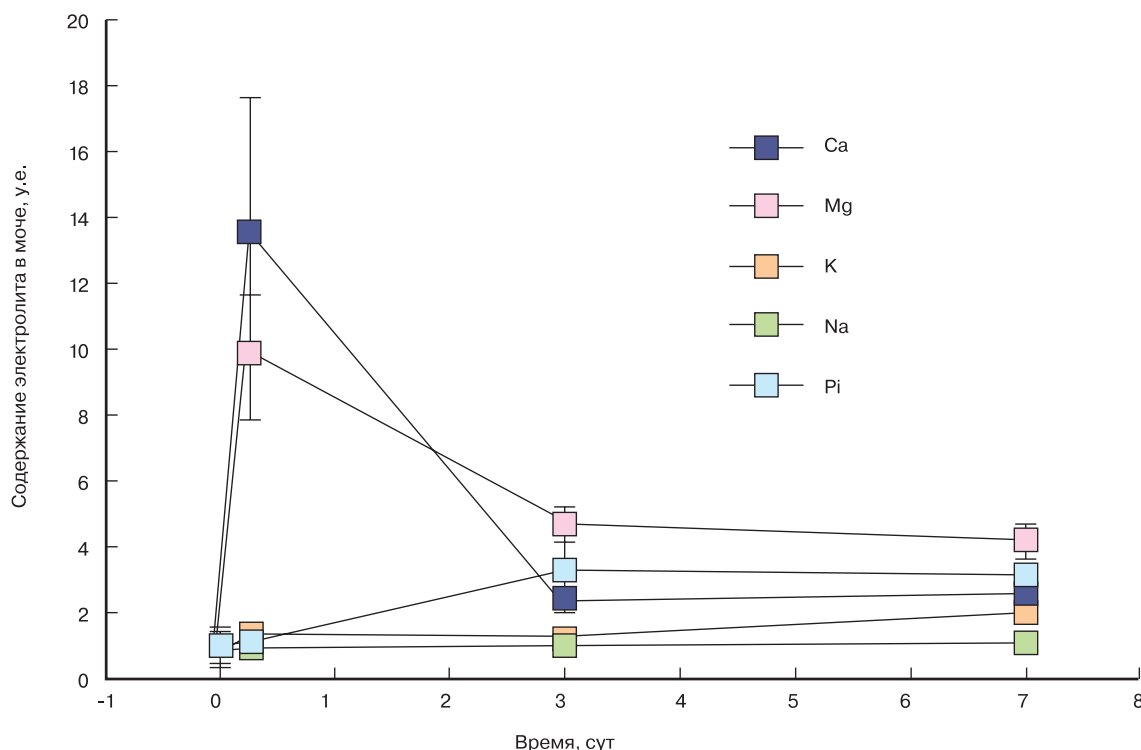
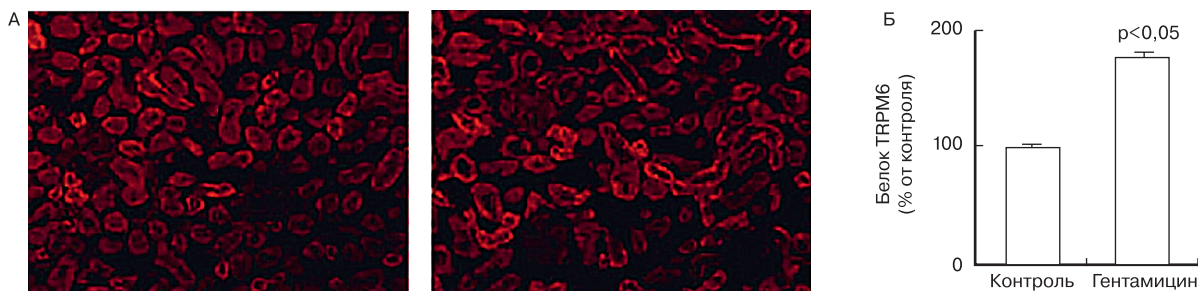


Рис. 4. Иммунофлуоресцентное окрашивание на белок-транспортёр магния TRPM6 в апикальной мембране петли Генле и в дистальных извитых канальцах

А) Представительные примеры иммунофлуоресцентного окрашивания в контроле (слева) и после инъекций гентамицина (справа). Б) Количественный анализ.



0,063–0,111) ммоль/л и общей экскреции магния — с 30,7 (95% ДИ 26–38) до 39 (95% ДИ 31–49) ммоль/л. Таким образом, аминогликозидная терапия стимулирует развитие гипомagneмии даже при отсутствии значительного возрастания уровней креатинина или мочевины (что указывало бы на выраженные нарушения функции почек) [21].

Терапия амфотерицином связана с повышенной экскреции магния с мочой вследствие нарушения его канальцевой реабсорбции. Применение амфотерицина у пациентов с системными грибковыми инфекциями ($n=10$, 30–68 лет) привело к формированию гипомagneмии на 2-й неделе терапии после сравнительно небольших кумулятивных дозы амфотерицина В (~210 мг). Прекращение терапии амфотерицином возвращало уровни магния к наблюдаемым до лечения [22].

Гентамицин, используемый в стандартных клинических дозировках, стимулирует немедленное выведение кальция и магния с мочой. Перед началом исследования здоровые добровольцы получали диету с содержанием кальция 400 мг/сут и натрия 2300 мг/сут в течение 1-й нед. Затем гентамицин (5 мг/кг) вводился внутривенно в течение 30 мин. Фракционная экскреция кальция с мочой выросла с $1,8 \pm 0,5$ до $6,8 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$), а фракционная экскреция магния — с $3,4 \pm 0,8$ до $11,8 \pm 6,4\%$ ($p=0,03$). Гентамицин не вызывал изменений в почечной экскреции натрия, калия или фосфат-аниона [23].

Гипомagneмия представляет собой повсеместное осложнение лечения больных с тяжелыми ожоговыми травмами. Это связано, в частности, с тем, что терапия аминогликозидами вызывает резкое увеличение почечной экскреции магния, что и способствует формированию гипомagneмии. Гипомagneмия при лечении тобрамицином была ассоциирована с потерями калия, невосполнимыми при использовании одних препаратов калия. В то же время гипокалиемию удалось значительно скомпенсировать посредством использования препаратов магния [24].

Фундаментальные исследования позволили установить молекулярные механизмы, связывающие прием аминогликозидов с потерями магния. Резкое увеличение экскреции Ca^{2+} и Mg^{2+} сопровождалось досто-

верным повышением экспрессии генов, кодирующих белки транспорта Ca^{2+} и Mg^{2+} в дистальных извитых канальцах — TRPV5 ($175 \pm 3\%$), TRPV6 ($170 \pm 4\%$), TRPM6 ($156 \pm 4\%$) и кальбиндин-D28k ($174 \pm 3\%$; во всех случаях $p < 0,05$ по сравнению с контролем). Повышение экспрессии этих генов наблюдалось в течение всех 7 дней инъекций гентамицина [25].

Результаты иммунофлуоресцентного анализа подтвердили, что уровни соответствующих белков-транспортёров также увеличены в течение 7-дневного курса гентамицина. Установлено достоверное повышение уровней кальбиндина-D28k ($202 \pm 5\%$ от контроля; $p < 0,05$), TRPV5 ($194 \pm 4\%$ от контроля) и белка-транспортёра магния TRPM6 ($178 \pm 4\%$ от контроля; $p < 0,05$; рис. 4).

ФТОРХИНОЛОНЫ

Фторхинолоны ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин широко используются для лечения различных видов бактериальных инфекций. К побочным эффектам фторхинолонов относят развитие судорог [26] и удлинение QT, особенно у пациентов с некорригированной гипокалиемией или гипомagneмией.

Одним из тяжелых последствий антибиотикотерапии фторхинолонами является разрушение структуры соединительной ткани. Курсовая антибиотикотерапия с использованием фторхинолонов может вызывать поражение ахилловых сухожилий (тендинит и даже разрывы), особенно у пациентов с низкой обеспеченностью магнием [27].

В экспериментальном исследовании собаки получали ципрофлоксацин (30 или 200 мг/кг) или плацебо перорально в течение 5 дней. Иммуногистохимическое определение уровней коллагена I, эластина, фибронектина и интегрина показало значительное снижение содержания всех этих белков, формирующих соединительную ткань. Например, уровень коллагена-I в сухожилиях (в произвольных денситометрических единицах) дозозависимо снижался с 3190 ± 217 (контроль) до 1890 ± 468 (30 мг/кг ципрофлоксацина) и 1695 ± 135 (200 мг/кг ципрофлоксацина). У магни-дефицитных

собак содержание коллагена-I составило 2053 ± 491 ед.

Относительное содержание других белков в сухожилиях получавших ципрофлоксацин собак (30 мг/кг) также снижалось: эластина — на 73%, фибронектина — на 88%, β_1 -интегрин — на 96% [28]. Известно, что магний принимает активное участие в синтезе белков и гиалоуранановой основы соединительной ткани [29]. Поэтому приводимые выше данные подтверждают гипотезу о том, что токсическое воздействие фторхинолонов на соединительнотканые структуры может в значительной мере быть обусловлено магнием-антагонистическим эффектом этих антибактериальных агентов [28].

В экспериментах с культурой хондроцитов удаление ионов Mg^{2+} из питательной среды клеток и добавление антибиотиков фторхинолонового ряда вызывает уменьшение адсорбции хондроцитов к коллагену-II, нарушение образования актиновых волокон и угнетение деления клеток. Эти изменения в структуре внеклеточного матрикса частично объясняют поражения, наблюдаемые в суставном хряще после введения фторхинолона [30].

В эксперименте на крысах эффекты лечения фторхинолоном и дефицита магния были особенно выражены, если терапия (курс 28 дней) проводилась в раннем возрасте (5 нед после рождения). В конце эксперимента был установлен тяжелый дефицит магния ($0,33 \pm 0,12$ против $0,97 \pm 0,08$ ммоль/л в контроле). Повреждения хряща (рубцы и эрозии суставной поверхности, кластеры хондроцитов в пределах бесклеточных областей хрящевого матрикса и сохраняющиеся «расселины») были обнаружены в коленных суставах 70% взрослых крыс (9 мес), если терапия проводилась в возрасте 5 нед [31].

Применение фторхинолонов на фоне дефицита магния в эксперименте приводит к некрозу клеток развивающихся конечностей и к осаждению неструктурированного материала в межклеточном пространстве. Спарфлоксацин, темафлоксацин, ципрофлоксацин в

дозах 60 и 100 мг/л тормозили развитие конечностей, особенно в магниев-дефицитной среде (<10 мкМ). В то же время флероксацин, ломефлоксацин и офлоксацин несколько замедляли развитие конечностей. Сродство препарата к иону магния коррелировало с величиной его эффекта [32].

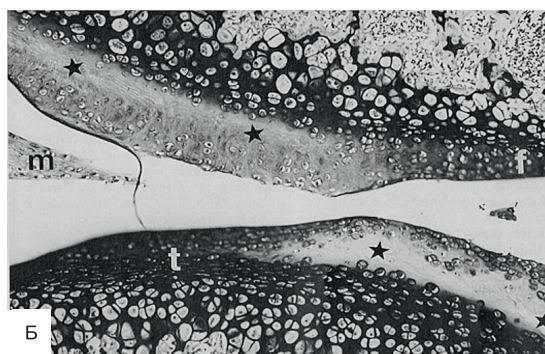
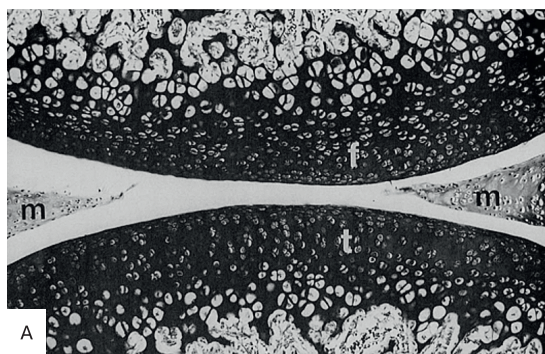
В эксперименте пероральное введение даже разовой дозы офлоксацина (300, 600 или 1200 мг/кг) в возрасте 5 нед было недостаточным, чтобы вызвать грубые структурные дефекты хряща. Изменения, наблюдаемые на ультраструктурном уровне, указывают на поразительное сходство эффектов дефицита магния с эффектами разовой дозы офлоксацина (рис. 5). Хионоловая артропатия, вероятно, обусловлена формированием нерастворимых хелатов магния и, таким образом, дефицита функционально доступного магния в суставном хряще [33].

Типичные ультраструктурные повреждения хряща при фторхинолоновой артропатии включали: 1) пучкообразные агрегаты на поверхности и в цитоплазме хондроцитов, 2) отделение клеточной мембраны от матрикса и некротирующихся хондроцитов, 3) разрушение внеклеточного матрикса, 4) набухание митохондрий. Возникновение некроза в клетках среднего слоя хряща, по-видимому, является важным для объяснения наблюдаемых изменений матрикса. Некроз сопровождался отчетливым уплотнением клеток перед их фрагментацией. Эти результаты гистологически подтверждают то, что применение фторхинолонов и низкая обеспеченность организма магнием вызывают практически неразличимые схожие патологические изменения ткани хряща [33].

Дефицит магния в хряще, возникающий при приеме фторхинолонов, ухудшает взаимодействия хондроцитов с внеклеточным матриксом, опосредованные, в частности, магнием-зависимыми β_1 -интегринами. После однократного перорального приема офлоксацина экспрессия интегринов была достоверно снижена в непосредственной близости от мест поражений хряща.

Рис. 5. Хрящ коленного сустава

А) Необработанный контроль, отмечены дистальный мыщелок бедренной кости (F) и проксимальный мыщелок большеберцовой кости (t) и мениск (m). Б) Хрящ коленного сустава после магниев-дефицитной диеты в течение 9 дней и лечения однократной пероральной дозой офлоксацина (300 мг/кг). Видны расщелины («*») и эрозия поверхности хряща в мыщелках бедренной кости и большеберцовой кости. Увеличение $\times 100$.



Магний — женский минерал №1*

Устранение дефицита магния способствует

Уменьшению симптомов
предменструального
синдрома

- раздражительность • депрессии
- головные боли • отечность
- боли внизу живота¹



Уменьшению риска
прерывания беременности
и преэклампсии

- нормализация тонуса матки
- улучшение маточно-плацентарного кровотока
- предупреждение эндотелиальной дисфункции²

Коррекции психоэмоциональных расстройств
при климактерическом синдроме³

Магне В₆® показан для устранения дефицита магния^{4, 5}



Удобная форма приема —
одна таблетка вместо двух**.



Рег.уд. МЗ РФ П №013203/01, Рег.уд. ЛРС-007053/09 от 07.09.2009
Реклама

*Теттузавили Н.К. Магний: Женский минерал №1. Ждем ребенка. 12. М. 2010. Акарачкова Е.С. Стрессоустойчивость и дефицит магния у женщин. Проблемы женского здоровья, № 3, том 2, 2007, стр.57

**В отличие от формы приема Магне В₆ №50

1. Прилепская В. Н. и соавт. Роль магния в развитии предменструального синдрома. М. Гинекология Т5/№ 2, 2003. 2. Кошелева Н. Г. и соавт. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния. Метод. рекомендации. С. Петербург. 2007. 36 стр. 4. Сметник В. П. и соавт. Магне В₆ в коррекции психоэмоциональных расстройств у женщин в постменопаузе // Фарматека, 2004, стр. 15. Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆®. Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆® форте.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆®. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат** — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат** — 186,00 мг, магния гидрохлорид** — 936,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. *Эквивалентно содержанию магния (Mg++) 48мг. **Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 100мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы-изомальтазы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахаразы), одновременный прием леводопы. **С осторожностью.** При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. **Применение при беременности и в период кормления грудью.** Препарат Магне В₆® может применяться в период беременности только при необходимости, по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 2-3 таблетки в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния и 2 мг (0,4-1,2 мл) пиридоксина и разводится 1-4 ампулами. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимая во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самонадвигавшаяся ампулы с Магне В₆® не требуют использования пилочки. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломите ее резким движением. **Побочное действие.** **Нарушения со стороны иммунной системы:** аллергические реакции, включая кожные реакции. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** **Симптомы.** При нормальной функции почек передозировка магния при его приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. **Симптомы передозировки,** выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме: угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания; анорексический синдром. **Лечение.** Регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации:** с леводопой. **Нереккомендуемые комбинации:** одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшать всасывание магния в кишечнике. **Комбинации, которые следует принимать во внимание:** при назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее трех часов между приемом внутрь тетрациклина и Магне В₆®, так как препараты магния уменьшают всасывание тетрациклинов. **Особые указания.** Препарат в форме таблеток предназначен только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста (старше 1 года) рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆® форте. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния цитрат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствует уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (адрификантность и безостаточность не установлены), наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточности лактазы (в связи с отсутствием в составе препарата лактозы), одновременный прием леводопы (смотри «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии). **Применение при беременности и в период кормления грудью.** Препарат Магне В₆® форте может применяться в период беременности только при необходимости, по рекомендации врача. **Период грудного вскармливания.** Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослым 3-4 таблетки в сутки, разделение на 2-3 приема, во время еды. Детям в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг) 10-30 мг/сутки (0,4-1,2 мл/сутки), то есть, детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в сутки, разделение на 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** **Нарушения со стороны иммунной системы:** аллергические реакции, включая кожные реакции. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** **Симптомы.** При нормальной функции почек передозировка магния при его приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. **Симптомы передозировки,** выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме: угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания; анорексический синдром. **Лечение.** Регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации:** с леводопой. **Нереккомендуемые комбинации:** одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшать всасывание магния в кишечнике. **Комбинации, которые следует принимать во внимание:** при назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее трех часов между приемом внутрь тетрациклина и Магне В₆®, так как препараты магния уменьшают всасывание тетрациклинов. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

SANOFI

АО Санофи Россия. 125009, Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

для получения более подробной информации ознакомьтесь
с полной инструкцией по медицинскому применению

При магниев-дефицитной диете ультраструктурные повреждения (образование расщелин, нарушения структуры коллагеновых волокон, осаждение фибронектина в хрящевом матриксе, снижение содержания гликозаминогликанов и др.) были весьма похожи на эффекты фторхинолона, хотя изменения в экспрессии интегрин были менее выражены [34].

По данным скрининга 2000 пациентов многопрофильных стационаров 7 регионов России антибиотикотерапия проводилась 638 пациентам 18–83 лет и сочеталась с гипомagneземией (в плазме крови менее 0,8 ммоль/л, диапазон 0,55–0,68 ммоль/л; в эритроцитах менее 1,52 ммоль/л, диапазон 1,45–1,52 ммоль/л) у больных, получающих аминогликозиды и фторхинолоны, в 100% случаев, цефалоспорины – в 82% и пенициллины – в 70% [35]. При рекомендации коррекции дефицита магния (для сопровождения антибиотикотерапии назначались препараты органического магния Магне В₆, Магне В₆ Форте в дозе 5 мг/кг/веса в сут в течение 1 мес) значения концентрации магния в плазме крови поднимались у пациентов до уровня 0,7–0,96 ммоль/л, а в эритроцитах – до 1,52–1,68 ммоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Между ионами магния и определенными антибиотиками (прежде всего, аминогликозидами и фторхинолонами) существуют антагонистические взаимодействия. Во-первых, антибиотикотерапия вызывает сильнейшие потери магния организмом, что обуславливает необходимость назначения магниевых препаратов. Во-вторых, ионы магния несколько снижают эффективность фторхинолонов и аминогликозидов за счет комплексообразования. Поэтому раздельный прием антибиотиков и препаратов магния повысит и эффективность, и безопасность антибиотикотерапии. Коррекция магниевых дефицита при антибиотикотерапии препаратом Магне В₆ в таблетках (магния лактат, 48 мг элементного магния + пиридоксин 5 мг) и растворе (магния лактат, магния пидолат, 100 мг элементного магния + пиридоксин 10 мг) и препаратом Магне В₆ Форте в таблетках (магния цитрат, 100 мг элементного магния + пиридоксин 10 мг) может быть решением проблемы магниевых дефицита при антибиотикотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. June C.H., Thompson C.B., Kennedy M.S., Nims J., Thomas E.D. Profound hypomagnesemia and renal magnesium wasting associated with the use of cyclosporine for marrow transplantation. *Transplantation*. 1985;39(6):620–4.
2. Quamme G.A. Renal handling of magnesium: drug and hormone interactions. *Magnesium*. 1986;5(5–6):248–72.
3. Zumkley H., Losse H., Spieker C., Zidek W. Effects of drugs on magnesium requirements. *Magnesium*. 1987;6(1):12–7.
4. Campo S., Breda E., Di Girolamo M. Hypomagnesemia on antibiotic therapy. *Postgrad. Med. J.* 1988;64(750):336–7.
5. Xie Y., Yang L. Calcium and Magnesium Ions Are Membrane-Active against Stationary-Phase *Staphylococcus aureus* with High Specificity. *Sci. Rep.* 2016;6:20628.
6. Li Y., Liu G., Zhai Z., Liu L., Li H., Yang K., Tan L., Wan P., Liu X., Ouyang Z., Yu Z., Tang T., Zhu Z., Qu X., Dai K. Antibacterial properties of magnesium in vitro and in an in vivo model of implant-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(12):7586–91.
7. D'amato R.F., Thornsberry C., Baker C.N., Kirven L.A. Effect of calcium and magnesium ions on the susceptibility of *Pseudomonas* species to tetracycline, gentamicin polymyxin B, and carbenicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1975;7(5):596–600.
8. Lecomte S., Baron M.H., Chenon M.T., Coupry C., Moreau N.J. Effect of magnesium complexation by fluoroquinolones on their antibacterial properties. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994;38(12):2810–6.
9. Jaehde U., Sorgel F., Stephan U., Schunack W. Effect of an antacid containing magnesium and aluminum on absorption, metabolism, and mechanism of renal elimination of pefloxacin in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994;38(5):1129–33.
10. Wade R.L., Chaudhari P., Natoli J.L., Taylor R.J., Nathanson B.H., Horn D.L. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013;76(3):361–7.
11. Abo-Salem E., Fowler J.C., Attari M., Cox C.D., Perez-Verdia A., Panikath R., Nugent K. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc. Ther.* 2014;32(1):19–25.
12. Cervin A., Wallwork B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014;14(3):416.
13. Ayad R.F., Assar M.D., Simpson L., Garner J.B., Schussler J.M. Causes and management of drug-induced long QT syndrome. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2010;23(3):250–5.
14. Kawamura Y. Drugs affecting serum magnesium concentration. *Clin. Calcium*. 2012;22(8):1211–6.
15. Zaloga G.P., Chernow B., Pock A., Wood B., Zaritsky A., Zucker A. Hypomagnesemia is a common complication of aminoglycoside therapy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984;158(6):561–5.
16. Garland H.O., Birdsey T.J., Davidge C.G., McLaughlin J.T., Oakes L.M., Smith A.J., Harpur E.S. Effects of gentamicin, neomycin and tobramycin on renal calcium and magnesium handling in two rat strains. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1994;21(2):109–15.
17. Kes P., Reiner Z. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Magn Trace Elem.* 1990;9(1):54–60.
18. Rankin L.I., Krous H., Fryer A.W., Whang R. Enhancement of gentamicin nephrotoxicity by magnesium depletion in the rat. *Miner. Electrolyte Metab.* 1984;10(3):199–203.
19. Wong N.L., Magil A.B., Dirks J.H. Effect of magnesium diet in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Nephron*. 1989;51(1):84–8.
20. Nanji A.A., Denegri J.F. Hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1984;18(7–8):596–8.
21. von Vigier R.O., Truttmann A.C., Zindler-Schmocker K., Bettinelli A., Aebischer C.C., Wermuth B., Bianchetti M.G. Aminoglycosides and renal magnesium homeostasis in humans. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000;15(6):822–6.

22. Barton C.H., Pahl M., Vaziri N.D., Cesario T. Renal magnesium wasting associated with amphotericin B therapy. *Am. J. Med.* 1984;77(3):471–4.
23. Elliott C., Newman N., Madan A. Gentamicin effects on urinary electrolyte excretion in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000;67(1):16–21.
24. Cunningham J.J., Anbar R.D., Crawford J.D. Hypomagnesemia: a multifactorial complication of treatment of patients with severe burn trauma. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1987;11(4):364–7.
25. Lee C.T., Chen H.C., Ng H.Y., Lai L.W., Lien Y.H. Renal adaptation to gentamicin-induced mineral loss. *Am. J. Nephrol.* 2012;35(3):279–86.
26. Kushner J.M., Peckman H.J., Snyder C.R. Seizures associated with fluoroquinolones. *Ann. Pharmacother.* 2001;35(10):1194–8.
27. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging.* 2010;27(3):193–209.
28. Shakibaei M., de Souza P., van Sickle D., Stahlmann R. Biochemical changes in Achilles tendon from juvenile dogs after treatment with ciprofloxacin or feeding a magnesium-deficient diet. *Arch. Toxicol.* 2001;75(6):369–74.
29. Торшин И.Ю., Громова О.А. Молекулярные механизмы магния и дисплазии соединительной ткани. *ПМЖ.* 2008;4:263–9. [Torshin I. Yu., Gromova O. A. Molecular mechanisms of magnesium and connective tissue dysplasia. *Russian medical journal.* 2008;4:263–9 (in Russ.)]
30. Egerbacher M., Wolfesberger B., Walter I., Seirberl G. Integrins mediate the effects of quinolones and magnesium deficiency on cultured rat chondrocytes. *Eur. J. Cell. Biol.* 1999;78(6):391–7.
31. Forster C., Schwabe R., Lozo E., Zippel U., Vormann J., Gunther T., Merker H.J., Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: exposure of magnesium-deficient aged rats or immature rats, mineral concentrations in target tissues and pharmacokinetics. *Arch. Toxicol.* 1997;72(1):26–32.
32. Forster C., Rucker M., Shakibaei M., Baumann-Wilschke I., Vormann J., Stahlmann R. Effects of fluoroquinolones and magnesium deficiency in murine limb bud cultures. *Arch. Toxicol.* 1998;72(7):411–9.
33. Shakibaei M., Kociok K., Forster C., Vormann J., Gunther T., Stahlmann R., Merker H.J. Comparative evaluation of ultrastructural changes in articular cartilage of ofloxacin-treated and magnesium-deficient immature rats. *Toxicol. Pathol.* 1996;24(5):580–7.
34. Forster C., Kociok K., Shakibaei M., Merker H.J., Vormann J., Gunther T., Stahlmann R. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by ofloxacin or magnesium deficiency in immature rats. *Arch. Toxicol.* 1996;70(5):261–70.
35. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека.* 2013;6:116–29. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu. et al. Deficiency of magnesium – a significant risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Pharmateca.* 2013;6:116–29 (in Russ.)]

Поступила/received: 12.12.2016

Принята в печать/accepted: 17.02.2017

143



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Алексеевна Громова, д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия». Адрес: 153012, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 8. Тел.: (4932) 41-65-25. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Иван Юрьевич Торшин, к.ф.-м.н., доцент кафедры интеллектуальных систем ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)». Адрес: 141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., 9. Тел.: (499) 135-24-89

Валентин Сергеевич Моисеев, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. Тел.: (495) 433-27-94

Мария Андреевна Сорокина, ординатор кафедры терапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. Тел.: (495) 433-27-94

ABOUT THE AUTHORS:

Olga A. Gromova, MD, professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Ivanovo state medical academy. Address: 153012, Ivanovo, 8 Sheremetevsky prospect. Tel.: +74932416525. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, candidate of physico-mathematical sciences, associate professor of the Department of intelligent systems, Moscow institute of physics and technology (state university). Address: 141701, Moscow region, Dolgoprudny, 9 Institutsky pereulok. Tel.: +74991352489

Valentin S. Moiseev, academician of RAS, MD, professor, head of the Department of therapy, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 8 Miklukho-Maklaya St. Tel.: +74954332794

Maria A. Sorokina, intern of the Department of therapy, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 8 Miklukho-Maklaya St. Tel.: +74954332794