

УДК 615.065



Цефодизим: профиль безопасности у пациентов с коморбидной патологией

С.К. Зырянов^{1,2}, Е.А. Байбулатова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования и науки Российской Федерации, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

² Городское бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д.10

E-mail: zyryanov-sk@rudn.ru

Получена 20.05.2026

После рецензирования 10.07.2026

Принята к печати 17.07.2026

Цель. Оценить профиль безопасности цефодизима в сравнении с цефтриаксоном и амоксициллин/клавулановой кислотой на основе анализа актуальных литературных данных.

Материалы и методы. Поиск литературы проводили среди рандомизированных контролируемых исследований, когортных исследований, метаанализов и клинических рекомендаций за период с 2021 по 2026 гг. в базе данных PubMed.

Результаты. В результате анализа публикаций и одной клинической рекомендации выявлено, что профиль безопасности цефодизима у коморбидных пациентов более благоприятен по сравнению с цефтриаксоном и амоксициллин/клавулановой кислотой. Применение цефтриаксона сопряжено с дозозависимым и зависящим от длительности терапии риском развития билиарного псевдолитиаза, холестатического гепатита, нефролитиаза и кристаллурии, особенно у пациентов с такими факторами риска, как декомпенсированные сопутствующие заболевания, дегидратация, голодание и полипрагмазия. Амоксициллин/клавулановая кислота остаётся одной из ведущих причин лекарственно-индуцированного поражения печени, включая холестатические формы, а также демонстрирует клинически значимые взаимодействия с антагонистами витамина К и прямыми пероральными антикоагулянтами. Для цефодизима не обнаружено убедительных данных о гепато- и нефротоксичности или клинически значимых взаимодействиях с пероральными антикоагулянтами, в том числе у пациентов с патологией гепатобилиарной и мочевыделительной систем. Вместе с тем ограниченный объём клинических исследований требует дальнейшего изучения его безопасности с участием больших когорт пациентов.

Заключение. Цефодизим, цефтриаксон и амоксициллин/клавулановая кислота эффективны у коморбидных пациентов, однако их профиль безопасности различается. Цефодизим характеризуется отсутствием данных о гепато- и нефротоксичности и не демонстрирует клинически значимых лекарственных взаимодействий с пероральными антикоагулянтами, в отличие от цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты. В то же время ограниченное число клинических исследований цефодизима требует дальнейшего изучения его профиля безопасности в расширенных когортах коморбидных пациентов.

Ключевые слова: цефодизим; антибактериальная терапия; сопутствующие заболевания; коморбидность; лекарственное поражение печени; нефротоксичность; пероральные антикоагулянты; лекарственные взаимодействия

Список сокращений: НР — нежелательные реакции; БЛРС — β-лактамазы расширенного спектра; ПСБ — пенициллин-связывающие белки; ЛИПП — лекарственно-индуцированное поражение печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; АБП — алкогольная болезнь печени; НЛА — главный комплекс гистосовместимости человека; ФП — фибрилляция предсердий; ОАК — пероральные антикоагулянты; ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты; МНО — международное нормализованное отношение.

Для цитирования: С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова. Цефодизим: профиль безопасности у пациентов с коморбидной патологией. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):423-438. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-423-438

© С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова, 2026

For citation: S.K. Zyryanov, E.A. Baibulatova. Cefodizime: safety profile in patients with comorbidities. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):423-438. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-423-438

Cefodizime: safety profile in patients with comorbidities

S.K. Zyryanov^{1,2}, E.A. Baibulatova¹

¹ Peoples' Friendship University (RUDN University),
6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198

² City Clinical Hospital No. 24,
10 Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

E-mail: zyryanov-sk@rudn.ru

Received 20 May 2026

After peer review 10 July 2026

Accepted 17 July 2026

The aim. To evaluate the safety profile of cefodizime in comparison with ceftriaxone and amoxicillin/clavulanic acid based on an analysis of current literature data.

Materials and methods. A literature search was conducted among randomized controlled trials, cohort studies, meta-analyses, and clinical guidelines for the period from 2021 to 2026 in the PubMed database.

Results. The analysis of publications and one clinical guideline revealed that the safety profile of cefodizime in comorbid patients is more favorable compared to ceftriaxone and amoxicillin / clavulanic acid. The use of ceftriaxone is associated with a dose-dependent and duration-dependent risk of developing biliary pseudolithiasis, cholestatic hepatitis, nephrolithiasis, and crystalluria, especially in patients with risk factors such as decompensated comorbidities, dehydration, starvation, and polypharmacy. Amoxicillin / clavulanic acid remains one of the leading causes of drug-induced liver injury, including cholestatic forms, and also demonstrates clinically significant interactions with vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. No convincing data on hepatotoxicity or nephrotoxicity or clinically significant interactions with oral anticoagulants were found for cefodizime, including in patients with hepatobiliary and urinary system pathology. However, the limited volume of clinical studies requires further investigation of its safety in larger cohorts.

Conclusion. Cefodizime, ceftriaxone, and amoxicillin / clavulanic acid are effective in comorbid patients; however, their safety profiles differ. Cefodizime is characterized by a lack of data on hepatotoxicity and nephrotoxicity and does not demonstrate clinically significant drug interactions with oral anticoagulants, unlike ceftriaxone and amoxicillin / clavulanic acid. At the same time, the limited number of clinical studies on cefodizime requires further investigation of its safety profile in larger cohorts of comorbid patients.

Keywords: cefodizime; antibacterial therapy; comorbidities; comorbidity; drug-induced liver injury; nephrotoxicity; oral anticoagulants; drug interactions

Abbreviations: ADR — adverse reaction; ESBLs — extended-spectrum beta-lactamases; PBP — penicillin-binding protein; DILI — drug-induced liver injury; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; ALD — alcoholic liver disease; HLA — human leukocyte antigen; OACs — oral anticoagulants; DOAC — direct oral anticoagulants; AF — atrial fibrillation; INR — international normalized ratio.

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа больных с полиморбидностью и полифармацией коррелирует с повышением частоты нежелательных лекарственных реакций в ходе проведения антимикробной терапии. Наиболее уязвимыми являются пациенты старших возрастных групп и больные с хроническими заболеваниями печени, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, у которых даже стандартные дозы препаратов могут ассоциироваться с повышенным риском развития нежелательных реакций (НР) и лекарственных взаимодействий [1].

В этой связи систематизация данных о профиле безопасности широко используемых β-лактамов антибиотиков у коморбидных пациентов представляет существенный интерес для практического здравоохранения [2].

Цефодизим и цефтриаксон, относящиеся к цефалоспорином третьего поколения, а также комбинированный препарат амоксициллин/клавулановая кислота широко используются в

лечении инфекций различной локализации у пациентов терапевтического профиля. Несмотря на накопленный опыт клинического применения, большинство доступных исследований профиля безопасности указанных антибиотиков проводились в относительно гомогенных группах, без учёта выраженной коморбидности и полипрагмазии, характерных для реальной клинической практики. Это обуславливает необходимость анализа и сопоставления опубликованных данных о частоте и структуре НР данных препаратов у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания [3, 4].

Инфекции нижних дыхательных путей относятся к основным причинам смертности во всем мире. По данным ВОЗ, они занимают 7 место среди основных причин смертности в странах с уровнем дохода выше среднего и первое место — в странах с низким уровнем дохода¹.

¹ World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Инфекции мочевыводящих путей являются второй по распространённости патологией среди всех инфекционных заболеваний и ежегодно поражает более 150 млн человек во всем мире [5]. В России в 2022 году зарегистрировано 4,1 млн обращений за медицинской помощью по поводу инфекций мочевыводящих путей [6].

Внебольничная пневмония, обусловленная вирусами, а также типичными и атипичными бактериями, остается одной из ведущих причин смертности пациентов разных возрастных групп: в странах с высокой заболеваемостью летальность составляет 9–17,5% [7]. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с инфекционно-воспалительной патологией может влиять как на течение основного, так и коморбидного процесса, а также влиять на эффективность и безопасность лекарственной терапии [8].

Коморбидность представляет собой сочетание у одного пациента двух и более хронических заболеваний, этиопатогенетически связанных между собой или совпадающих во времени их возникновения, независимо от активности каждого из них [9]. С возрастом частота коморбидных заболеваний увеличивается: у лиц 65–74 лет она достигает 62%, у пациентов 85 лет и старше — 82% [8].

Пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями справедливо получают несколько лекарственных препаратов (адекватная полифармация). Нагрузка от приема лекарственных средств увеличивает риск побочных эффектов, что является важной причиной госпитализации и длительного пребывания в стационаре [9].

Цефалоспорины — это бета-лактамы антибиотиков. В зависимости от хронологии разработки лекарственных препаратов и их антимикробных свойств эти антибиотики подразделяются на разные поколения, от первого до пятого. В структурном отношении цефалоспорины III содержат шестичленное дигидротиазиновое кольцо, соединенное с β -лактамной частью. Заместители при C3, C4 и C7 являются ключевыми факторами их антимикробной активности. Кроме того, карбоксильная группа при C4 должна оставаться неизменной, а ациламидная боковая цепь при C7 (7-аминоцефалоспороновое ядро) играет решающую роль в гидрофильных/гидрофобных свойствах этих соединений.

Цефалоспорины третьего поколения являются наиболее часто назначаемой группой антибиотиков [10]. Первый цефалоспорин III поколения — цефотаксим — получен в конце 70-х годов XX века. Благодаря усовершенствованию «материнской» молекулы созданы и внедрены цефтриаксон и цефодизим — препараты, которые отличаются от цефотаксима в

функциональном плане более продолжительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), что позволяет назначать их 1–2 раза в сутки, что, в свою очередь, повышает приверженность пациентов к лечению и снижает стоимость терапии [11].

Данные антимикробные средства характеризуются широким спектром активности, охватывающим как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. При этом их антибактериальный эффект более выражен в отношении грамотрицательной флоры, резистентные к цефалоспоринам I–II поколений [10].

В настоящее время это значение в некоторой степени утрачено в связи с распространением штаммов энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), что наблюдается даже при внебольничных инфекциях. Вместе с тем грамположительные микроорганизмы и ряд грамотрицательных патогенов сохраняют высокую чувствительность к данному классу антибактериальных средств, что обосновывает актуальность их применения в современной клинической практике [11].

Цефодизим относится к подклассу амино-2-тиазолил-метоксииминоцефалоспоринов и по молекулярной структуре демонстрирует значительное сходство с цефотаксимом и цефтриаксоном. В ряде экспериментальных работ показано, что препарат, помимо антибактериального действия, оказывает регулирующее воздействие на воспалительный ответ и стимулирует функциональную активность различных компонентов иммунной системы, что позволяет рассматривать его как потенциальный иммуномодулятор при инфекционных заболеваниях [11, 12].

При применении в терапевтических дозах фармакокинетика цефодизима сохраняет линейность — может быть более удобен в применении, чем некоторые другие препараты этого класса, поскольку его можно принимать 1 или 2 раза в сут [13, 14]. Цефодизим имеет ряд преимуществ для применения у коморбидных пациентов. Данный вопрос мы подробно изучим в нашей статье.

ЦЕЛЬ. Оценить профиль безопасности цефодизима по сравнению с цефтриаксоном и амоксициллином/клавулановой кислотой на основе анализа актуальных литературных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для написания данной обзорной статьи проведён поиск полнотекстовых публикаций в базе данных PubMed. Проанализированы работы по изучению цефодизима, цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты в лечении

инфекционно-воспалительных заболеваний у полиморбидных пациентов с патологией гепатобиллиарной системы, мочевыделительной системы или принимающих пероральные антикоагулянты с 2021 по 2026 гг. с использованием следующих ключевых запросов: «цефодизим», «цефтриаксон», «амоксциллин/клавулановая кислота», «лекарственные поражения печени», «гепатотоксичность», «холелитиаз», «нефролитиаз», «кристаллурия», «варфарин», «прямые пероральные антикоагулянты» и их комбинации, а также их англоязычные эквиваленты: «cefodizime», «ceftriaxone», «amoxicillin clavulanate», «drug-induced liver damage», «hepatotoxicity», «cholelithiasis», «nephrolithiasis», «crystalluria», «warfarin», «direct oral anticoagulants».

В результате найдено 3325 источников. В список литературы не включали работы, для которых нет доступа к полному тексту, а также не затрагивающие напрямую тему обзора. В результате в данный обзор включено 58 научных работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм действия цефалоспоринов

Цефалоспорины ингибируют синтез бактериальной клеточной стенки, в частности пептидогликана. Пептидогликаны — это экзоскелет бактерий, обеспечивающий структурную целостность и форму клеток и защищающий их от разрыва. Эти структуры сшиваются на заключительном этапе синтеза бактериальной клеточной стенки, образуя полимеры пептидогликана с помощью мембранно-связанных ферментов (т.е. транспептидаз, карбоксипептидаз и эндопептидаз), которые в совокупности называются пенициллин-связывающими белками (ПСБ) [10].

Большинство бактерий обладают по меньшей мере одним ПСБ, и они являются мишенью для различных β-лактамов антибиотиков, таких как цефалоспорины, пенициллины, карбапенемы и монобактамы. Бета-лактамовая кольцевая структура цефалоспоринов третьего поколения имитирует фрагмент «D-Ala-D-Ala» природного субстрата ПСБ. Структурное связывание цефалоспориновых антибиотиков с активным центром ПСБ в клеточных стенках бактерий приводит к ингибированию их ферментативной активности и нарушению синтеза пептидогликана, что приводит к неспособности построить функциональную клеточную стенку и последующей гибели бактериальных клеток в результате осмотического лизиса [10].

Спектр активности цефодизима и показания к применению

Цефодизим обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных

аэробов. Стабильная чувствительность отмечена у энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica* и видов *Salmonella*), тогда как активность в отношении *Citrobacter* (включая *Citrobacter freundii*) и *Serratia marcescens* отмечена как слабая и переменная; в отношении *Enterobacter spp.* препарат, как и большинство цефалоспоринов третьего поколения, неэффективен [14].

Цефодизим подавляет *Haemophilus influenzae* (чувствительные и устойчивые к ампициллину), *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (β-лактамазопродуцирующие и нет) и *Neisseria meningitidis*, но неактивен против *Pseudomonas aeruginosa* и *Xanthomonas maltophilia*. Метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus* чувствительны к препарату, тогда как *Staphylococcus epidermidis* и MRSA оставались устойчивыми. *In vitro* цефодизим эффективно подавлял *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, демонстрируя активность, сопоставимую с цефалоспорином I и II поколений [14].

У взрослых пациентов препарат может использоваться при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами. Наибольшую клиническую значимость его применение имеет у больных с ослабленным состоянием организма и/или сниженной иммунной защитой. Спектр показаний включает неосложненные инфекции нижних отделов мочевыводящих путей у женщин, иные инфекции мочевыделительной системы, инфекции нижних отделов дыхательных путей, а также гонорею.

Необходимость коррекции дозирования возникает исключительно у пациентов пожилого возраста при наличии нарушений функции почек.

Побочные эффекты

Цефалоспорины, как правило, хорошо переносятся, но у лиц с аллергией на пенициллин может быть повышенный риск аллергических реакций из-за общего β-лактамового кольца [15].

Как правило, более высокая частота перекрестных реакций наблюдается с цефалоспорином I поколения [15].

Цефтриаксон при сохранении высокой клинической эффективности, характеризуются более выраженным риском лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП), включая холестатические формы и развитие билиарного псевдолиитиаза/холелитиаза, а также нефротоксических осложнений, проявляющихся нефролитиазом и кристаллурией у предрасположенных пациентов. Одновременно описаны редкие, но клинически значимые случаи тяжелых кожных и системных реакций (синдром

Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) и цефтриаксон-ассоциированной нейротоксичности в форме энцефалопатии [10].

Цефодизим, напротив, демонстрирует более благоприятный профиль безопасности: согласно доступным клиническим данным, препарат в целом хорошо переносится при парентеральном введении, без убедительных сведений о клинически значимой гепато- и нефротоксичности, что позволяет рассматривать его в качестве предпочтительного варианта у пациентов с повышенным риском гепатобилиарных и почечных осложнений антибактериальной терапии [14].

Коморбидные пациенты с нарушением функций печени и поджелудочной железы

Панкреатит, включающий как острые, так и хронические формы, является основной причиной желудочно-кишечной заболеваемости и госпитализации [16].

Острый панкреатит — критическое состояние с высокой смертностью, в диапазоне от 20 до 40%, главным образом из-за системных осложнений, таких как сепсис и полиорганная недостаточность [17].

Глобальный стандартизированный показатель заболеваемости панкреатитом в 2021 году составил 52,64 (95% ДИ: 45,57–60,42) на 100 тыс. человек. Самый низкий показатель заболеваемости в отдельных странах отмечен в Замбии (23,76, 95% ДИ: 19,15–29,79), а самый высокий — в Российской Федерации (173,44, 95% ДИ: 142,20–204,01) [16].

По оценкам, в мире в 2024 году насчитывалось порядка 240 млн человек с хронической инфекцией вируса гепатита В, что соответствует 2,9% глобальной популяции, а также около 68 млн человек, инфицированных вирусом гепатита С².

По имеющимся сведениям в 2024 году во всем мире зарегистрировано около 1,1 млн смертей от цирроза и рака печени, ассоциированных с вирусом гепатита В, что на 17% превышает показатель 2015 года: от цирроза печени и рака печени, вызванных вирусом гепатита С, умерло 240 тыс. человек (95% ДИ: 160 000–370 000), что на 12% меньше по сравнению с 2015 годом³.

По оценкам стеатоз печени поражает 1,7 млрд человек во всем мире и является одной из наиболее быстрорастущих причин хронических заболеваний печени в глобальном масштабе⁴.

По результатам метаанализа, выполненного в 2023 году, глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) за последние 20 лет увеличилась на 50,4%. В российском клинико-эпидемиологическом исследовании DIGER авторы также отмечают значительный рост частоты НАЖБП среди населения России (+38,1% за 7 лет наблюдения) [18].

У около 26% лиц, злоупотребляющих алкоголем, и до 55% пациентов с расстройством, связанным с употреблением алкоголя, формируется одна из клинических форм алкогольной болезни печени (АБП) [19].

Примерно у 10–20% людей с АБП развивается цирроз печени. Таким образом, распространенность цирроза печени, связанного с употреблением алкоголя, оценивается примерно в 0,3% в общей популяции, но возрастает до 12,9% у лиц с расстройством, связанным с употреблением алкоголя [20].

В 2023 году, по имеющимся сведениям, 3,15 млн человек страдали алкогольным циррозом печени. Зарегистрировано 419 429 новых случаев: несмотря на то, что общая распространенность заболевания возросла, стандартизированная по возрасту распространенность составила 34,6 на 100 тыс. человек, что отражает демографические сдвиги [21].

Эпидемиология хронического холецистита в основном совпадает с эпидемиологией желчнокаменной болезни. По оценкам от 10 до 20% населения мира в течение жизни заболевают желчнокаменной болезнью, при этом приблизительно 80% случаев остается клинически бессимптомными [22].

Нелеченый острый холецистит ассоциируется с существенным риском развития осложнений и летального исхода, особенно в группе пациентов пожилого возраста.

Перфорация желчного пузыря, потенциальное осложнение нелеченого холецистита, соответствует уровню смертности в 30% [23].

Учитывая высокую распространенность патологии печени и желчевыводящих путей среди населения, при назначении лекарственной терапии, крайне важно оценивать риск развития гепатотоксических НР.

Влияние коморбидности на безопасность терапии β-лактамами антибиотиками

Многочисленные наблюдательные когортные исследования подтверждают прямую корреляцию между кумулятивным бременем хронических заболеваний и частотой развития НР на фоне терапии β-лактамами антибиотиками. В частности, анализ североамериканской популяции продемонстрировал статистически значимую ассоциацию высоких баллов по шкале Charlson Comorbidity Index (CCI) с вероятностью

² World Health Organization (WHO). Global hepatitis report 2026. Geneva; 2026. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://whodc.mednet.ru/en/main-publications/infekczionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/virusnyj-gepatit/4478/visit.html>

³ Там же.

⁴ Seventy-ninth World Health Assembly — Daily update: 21 May 2026. World Health Organization; 2026. Available at: <https://www.who.int/news/item/21-05-2026-seventy-ninth-world-health-assembly---daily-update--21-may-2026> (accessed 21.05.2026).

манифестации как типичных (тип А), так и идиосинкразических (тип В) НР. Примечательно, что индекс коморбидности CCI вошел в панель независимых предикторов НР наряду с полипрагмазией, гериатрическим статусом пациента и гендерной принадлежностью. При этом антибактериальные средства уступили лишь антикоагулянтам в иерархии фармакологических классов, наиболее часто индуцирующих развитие НЛР.

Наиболее уязвимой когортой в отношении лекарственного острого повреждения почек при назначении противомикробных препаратов являются лица гериатрического профиля с исходной мультиморбидностью. К базовым детерминантам риска относятся сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия, систолическая дисфункция миокарда, а также хроническая болезнь почек. Данный риск потенцируется сопутствующей терапией препаратами, модифицирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II), и диуретиками. Дополнительным триггером выступает дегидратация, усугубляющая преренальный вазоконстрикторный компонент нефротоксичности [8].

Безопасность применения цефодизима, цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты для пациентов с патологией гепатобилиарной системы

Парентеральное введение цефтриаксона вызывает билиарный сладж (псевдолитиаз) у 3–46% пациентов⁵ [24].

В большинстве случаев он протекает бессимптомно и спонтанно регрессирует после отмены препарата, однако в редких случаях приводит к тяжелому панкреатиту или холециститу, требующим оперативного вмешательства. У детей риск выше при использовании цефтриаксона в высоких дозах, длительном курсе терапии, голодании и дегидратации.

Механизм заключается в связывании препарата с ионами кальция, что приводит к образованию нерастворимых кристаллов в желчи и моче. При взаимодействии с фосфатом кальция формируются стойкие агрегаты камней. Крайне редко развивается идиосинкратический холестатический гепатит.

Результаты клинических исследований и тактика ведения больных

В большинстве описанных случаев восстановление наступало быстро, в течение

1–2 недель, но некоторым пациентам во время острого заболевания требовалась холецистэктомия, а камни или осадок могли сохраняться до нескольких месяцев. Иммуноаллергическая форма холестатического гепатита обычно быстро проходит и не связана с острой печеночной недостаточностью или хроническим поражением печени.

Оценка вероятности: В (цефтриаксон является весьма вероятной причиной клинически выраженного поражения печени и может также приводить к образованию желчного осадка и «псевдолитиазу», вызванному кристаллизацией цефтриаксона в желчи, присутствующей в желчном пузыре или желчевыводящих путях)⁶.

Желчные кислоты и цефтриаксон могут использовать один и тот же транспортный путь, поэтому секреция цефтриаксона с желчью может ингибировать секрецию желчных кислот. В то время как цефтриаксон на 85–95% связывается с альбумином в крови, 45% в неизменённом виде выводится с желчью, следовательно, концентрация цефтриаксона в желчи в 20–150 раз выше, чем в сыворотке [25, 26].

Когда концентрация цефтриаксона в желчном пузыре превышает пороговое значение, он, как известно, выпадает в осадок, связываясь с ионами кальция, выделяемыми вместе с желчными кислотами. Впоследствии выпавший в осадок препарат образует камни и в конечном итоге может привести к цефтриаксон-индуцированному билиарному псевдолитиазу. Образование этого комплекса кальций-цефтриаксон выявляется при ультразвуковом исследовании в виде желчного камня или желчного осадка. Псевдобилиарные камни считаются структурно нестабильными; поэтому они легко выводятся с желчью [26].

Т. Yassen и соавт. представили результаты проспективного исследования частоты возникновения и клинических исходов билиарного псевдолитиаза, связанного с применением цефтриаксона. В исследование включены 60 пациентов. У 11 из них по данным ультразвукового исследования выявлен желчнокаменный синдром (18,3%) [26]. При однофакторном анализе желчнокаменная болезнь чаще развивалась у пациентов, которым требовалось голодание и постельный режим ($p < 0,001$). При двухфакторном анализе продолжительность голодания (ОР, 4,44; 95% ДИ: 2,04–14,64; $p < 0,0001$) и продолжительность постельного режима (ОР, 2,21; 95% ДИ: 1,25–4,26; $p = 0,008$) значимо связаны с псевдолитиазом и независимы друг от друга. Кроме того, желчнокаменная болезнь появлялась относительно рано в период голодания и постельного режима [26].

При изучении потенциальных факторов риска, используя базу данных FAERS, проанализированы

⁵ LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Ceftriaxone. Updated 20 Dec 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548258/> (accessed 24.05.2026).

⁶ Там же.

данные о 764 нежелательных явлениях, связанных с образованием камней в гепатобилиарной системе на фоне приема цефтриаксона для оценки потенциальных факторов риска: возрастная группа, пол, доза. Пол не был выявлен как фактор риска развития гепатобилиарных камней, индуцированных цефтриаксоном. Однако младенцы (до 1 года) мужского пола, мальчики, девочки, подростки мужского пола и пожилые женщины являлись потенциальными факторами риска развития камней в гепатобилиарной системе, вызванного цефтриаксоном, на основании критериев ROR025 >1 и IC025 >0 [26].

В ретроспективном исследовании, включавшем 634 взрослых пациента с распространёнными инфекционными заболеваниями, получавших цефтриаксон в стационаре общего профиля в Катаре, выявлено, что применение цефтриаксона в сочетании с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися в печени, связано со значительно более высокой частотой поражения печени (19,7%) по сравнению с данными других аналогичных исследований [27–29]. Критерии включения были следующими: а) госпитализированные пациенты в возрасте ≥18 лет в период с января 2019 года по декабрь 2019 года в стационаре; б) пациенты, которым внутривенно вводили цефтриаксон в дозе ≥2 г/сутки в течение ≥2 последовательных дней.

Ретроспективный анализ медицинских карт госпитализированных пациентов в возрасте ≥65 лет, получавших цефтриаксон в больнице Инносима-Исикай в период с мая 2022 года по апрель 2025 года, проведенный Т. Tagashira и соавт. [30] выявил, что у пациентов в возрасте ≥65 лет исходные уровни АЛТ (≥11 Ед/л) и СРБ (≥5,9 мг/дл) ассоциированы с повышенным риском развития лекарственного поражения печени на фоне применения цефтриаксона. Поэтому в этой группе пациентов рекомендовался тщательный мониторинг функции печени во время и после применения цефтриаксона. В исследовании сравнивались две группы — пациенты с дисфункцией печени и без нее. Дисфункция печени развилась у 19 пациентов, что составило 18,1% (19/105). В группе с дисфункцией печени уровень АЛТ значительно повышался после введения цефтриаксона. Медианное время до начала дисфункции печени составило 8 дней ([Q1–Q3]=6,5–9,5 дней). Кроме того, у 58% пациентов дисфункция печени развилась в течение 8 дней. Значимых различий между группами по возрасту, полу, длительности введения цефтриаксона, кумулятивной дозе цефтриаксона или применению сопутствующих лекарственных препаратов не наблюдалось. Суточная доза цефтриаксона составляла 2 г/сут у 101 пациента (96% когорты). Отмечены значительные различия в уровнях АЛТ ($p=0,001$), АСТ ($p=0,046$) и СРБ ($p=0,009$) между группами,

в то время как другие лабораторные показатели существенно не различались [30].

Цефалоспорины могут вызывать самоограничивающийся смешанный/холестатический гепатит, возникающий после короткого курса терапии с латентным периодом до 3 нед.

В период с 1 января 2004 по 2 ноября 2022 г. в исследование DILIN включено в общей сложности 2347 случаев ЛПП, из которых 1854 классифицированы как вероятные, весьма вероятные или определенные. Проведено секвенирование главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и изучена связь с риском развития ЛПП. В результате 58 случаев (3%) связаны с применением различных цефалоспоринов, включая цефазолин ($n=40$), цефалексин ($n=4$), цефтриаксон ($n=3$), цефдинир ($n=3$), цефуроксим ($n=3$) и пять других отдельных препаратов. Клинические проявления включали самоограничивающееся течение со смешанным или холестатическим биохимическим паттерном без признаков гиперчувствительности, возникающим в течение 1–4 недель. В общей когорте HLA-A*02:01 значительно связан с повышенным риском поражения печени, вызванного цефалоспоринами (OR: ~2,5–2,7, $p < 0,0001$). Наиболее сильная связь наблюдалась с цефазолином, где частота носительства составляла 85% по сравнению с 38% у лиц с ЛПП, вызванным другими препаратами [15].

Результаты ретроспективного исследования «случай–контроль» с участием 185 детей показало, что возникновение псевдохолелитеаза (ПЛ) не имело существенной связи с дозировкой цефтриаксона. Кроме того, скорость метаболизма и выведения цефтриаксона может играть ключевую роль в развитии псевдохолелитеаза. Анализ сыворотки крови выявил отчетливые маркеры функции печени и почек в группе с псевдохолелитеазом, включая более низкие уровни общих желчных кислот (ПЛ(+)=1,8 (0,85–3,79) мкмоль/л в сравнении с ПЛ(–)=3,9 (2,18–7,00) мкмоль/л, $p=0,000$) аденозиндиаминазы (ПЛ(+)=14 (12–21) Ед/л в сравнении с ПЛ(–)=19 (15–27) Ед/л, $p=0,003$) и лактатдегидрогеназы (ПЛ(+)=195 (180,5–268) Ед/л в сравнении с ПЛ(–)=256 (207–313) Ед/л, $p=0,003$), а также отмечены более высокие уровни креатинина (ПЛ(+)=57 (51,85–66,3) мкмоль/л в сравнении с ПЛ(–)=50,7 (39–62), $p=0,021$) [31].

По данным ресурса VigiAccess⁷ цефтриаксон вызывал нарушения со стороны гепатобилиарной системы, что составило 1% всех НР, отмечено 4 596 случаев, из которых: холелитиаз — 953 сообщения, холестаз — 360 сообщение, псевдохолелитиаз — 219 сообщений,

⁷ VigiAccess. WHO global database of individual case safety reports. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.vigiaccess.org/> (accessed 10.06.2026).

холестатический гепатит — 160 сообщений, холецистит — 146 сообщения, камни в желчевыводящих путях — 57 сообщений, холестатическое поражение печени — 56 сообщений, острый холецистит — 51 сообщение, билиарная колика — 47 сообщений, холангит — 39 сообщений, билиарная обструкция — 10 сообщений.

Амоксициллин как в монотерапии, так и в комбинации с ингибитором β -лактамазы клавулановой кислотой, является наиболее широко назначаемым пенициллином в Европе и многих других странах [32, 33].

Амоксициллин назначается при инфекционных процессах, обусловленных микроорганизмами, не продуцирующими β -лактамазы. В клинической практике препарат применяется для терапии заболеваний респираторного тракта (верхних и нижних отделов), поражений органов мочевыделительной системы, эрадикации *Helicobacter pylori*, а также при бактериальных инфекциях кожи и мягких тканей.

Амоксициллин и амоксициллин/клавулановая кислота в целом считаются хорошо переносимыми лекарственными средствами с установленным профилем безопасности, основанным на широком клиническом применении во всем мире. Однако комбинацию амоксициллин/клавулановой кислоты следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной дисфункцией, и она не рекомендуется пациентам с анамнезом холестатической желтухи/печеночной дисфункции [32].

Побочные реакции со стороны гепатобилиарной системы являются важной проблемой в области безопасности лекарственных средств и фармаконадзора, поскольку они являются основной причиной острой печеночной недостаточности. Амоксициллин, как в монотерапии, так и в комбинации с клавулановой кислотой, ранее был описан как гепатотоксичное вещество в педиатрии [32].

В двух предыдущих популяционных исследованиях, проведенных во взрослой популяции больных с ЛПП, авторы указали, что комбинация амоксициллин/клавулановой кислоты демонстрирует более высокий риск острого поражения печени по сравнению с применением одного только амоксициллина [34, 35].

Отношение шансов (ОШ) сообщений о серьезных случаях «гепатобилиарных расстройств» на комбинированный препарат амоксициллин/клавулановая кислота по сравнению с амоксициллином в Европейской экономической зоне и Соединенном Королевстве в 2020–2024 годах составил 2,78 (95% ДИ 2,41–3,24) [32].

Токсическое воздействие амоксициллина на печень не является прямым фармакологическим эффектом, а в первую очередь иммуноаллергическим [32]. Эта

иммуноопосредованная гиперчувствительность приводит к повреждению, которое чаще бывает холестатическим или реже гепатоцеллюлярным.

Полиморфизм генов *HLA* классов I и II рассматривается как фактор риска развития амоксициллин/клавуланат-индуцированного поражения печени, что подтверждает ключевую роль адаптивного иммунного ответа в патогенезе данного осложнения [32].

Ретроспективное исследование, в котором проанализированы отчеты о НР в глобальной базе данных фармаконадзора *VigiBase*, зарегистрированной в Швейцарии с 2010 по 2020 гг., показало, что комбинация амоксициллин/клавулановой кислоты стала одним из наиболее часто подозреваемых препаратов в развитии тяжелых лекарственно-индуцированных нарушений функции печени (134 — частота упоминания амоксициллин/клавулановой кислоты; 3,1% — лекарственных препаратов; 6,6% — индивидуальные сообщения о НР). Всего проанализировано 2042 индивидуальных сообщения о НР, включавших 10 646 лекарственных препаратов и 6 436 НР.

Анализ с использованием данных *EudraVigilance*, подтвердил, что комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты менее безопасна, чем амоксициллин в монотерапии, поскольку сравнение предупреждений о «гепатобилиарных расстройствах» с комбинацией показало (ОШ=2,78, 95% ДИ: 2,41–3,24) более сильную связь между заболеваниями печени и применением лекарственных препаратов на основе амоксициллина и клавулановой кислоты [32].

Данные ретроспективного анализа диспропорциональности с использованием данных *FAERS* за период с января 2010 года по декабрь 2023 года показали, что наиболее выраженная гепатотоксичность наблюдалась для амоксициллин/клавулановой кислоты (ОШ=4,56, 95% ДИ: 4,12–5,03). Типы гепатотоксичности различались в зависимости от препарата: холестатический гепатит наиболее распространен при применении амоксициллин/клавулановой кислоты [36].

В совокупности имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов пожилого и старческого возраста отмечается повышенная уязвимость к ЛПП, что в значительной степени связывают с возраст-ассоциированным снижением печеночного кровотока, а также с изменением активности ферментных систем и клиренса препаратов, метаболизирующихся в печени⁸. С клинико-практической позиции возраст выступает значимым фактором риска, влияющим как на

⁸ Клинические рекомендации. Лекарственные поражения печени. 2025. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/747_2 (ссылка активна на 10.06.2026).

вероятность возникновения лекарственного поражения печени, так и на его тип и фенотипическое проявление. У пациентов пожилого возраста преобладают холестатические варианты ЛИПП, а также более высокая частота хронизации процесса по сравнению с лицами молодого и среднего возраста.

В публикациях описаны случаи ЛИПП у пациентов пожилого возраста, получавших терапию цефтриаксоном [37, 38].

Непосредственных рандомизированных клинических исследований, специально сравнивающих цефодизим и цефтриаксон по риску билиарного сладжа/псевдолитиаза и гепатотоксичности, в базе PubMed мы не обнаружили; имеющиеся данные позволяют лишь косвенно сопоставить профиль безопасности на основании клинических исследований и обзорных работ по цефодизиму и цефтриаксону. Тем не менее совокупность клинических и фармакоэпидемиологических данных указывает на более высокий риск цефтриаксон-ассоциированных билиарных осложнений и лекарственного поражения печени по сравнению с цефодизимом, для которого профиль гепато- и билиарной безопасности представляется более благоприятным.

Профиль безопасности цефодизима, цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты у пациентов с заболеваниями мочевыделительной системы

Ряд лекарственных средств способен индуцировать развитие нефролитиаза и кристаллической нефропатии; при этом на долю медикаментозно-индуцированных конкрементов приходится от 1% до 2% всех случаев уролитиаза [39].

Цефтриаксон плохо растворимый препарат с высокой экскрецией с мочой, что способствует кристаллизации [39, 40].

T. Kimata и соавт. [41] провели исследование типа «случай–контроль», в которое включено 83 ребенка с бактериальной пневмонией в возрасте от 3 мес до 8,9 лет. Дети разделены на две группы — 43 ребенка, получавших цефтриаксон (группа А), и 40 детей, получавших амоксициллин (группа В). У пациентов каждой группы взяты парные образцы сыворотки и мочи до и после лечения. Значимых различий в демографических характеристиках и биохимических показателях крови между группами не установлено. Однако среднее соотношение кальция к креатинину в моче (uCa/Cr , мг/мг) значительно выше у пациентов группы А, чем у пациентов группы В после лечения (0,19 против 0,09, $p < 0,001$), а анализ парных образцов мочи показал, что uCa/Cr значительно увеличилось после лечения только у пациентов группы А ($p < 0,001$). Обнаружена слабая статистически незначимая

связь между дозой цефтриаксона и uCa/Cr в группе А ($p=0,10$, $r=0,24$). Полученные результаты демонстрируют, что цефтриаксон потенциально может значительно увеличивать экскрецию кальция с мочой, что, в свою очередь, может быть связано с цефтриаксон-ассоциированным уролитиазом или образованием осадка [41].

Также следует отметить, что выявлены транзиторная гиперкальциурия и повышенная экскреция щавелевой и мочевой кислот [42], однако существуют исследования, подтверждающие образование кристаллов при нормальном уровне кальция в моче или других солей [43].

A. Louta и соавт. проведен систематический обзор [39], в который включено 33 исследования. Из них 12 — клинические случаи, 11 — проспективные исследования, 9 — ретроспективные исследования и только 1 — рандомизированное контролируемое исследование. Систематический обзор направлен на анализ известных эффектов применения цефтриаксона у госпитализированных педиатрических пациентов, включая оценку вероятности образования преципитатов и камней в желчевыводящих и мочевыводящих путях, а также изучение связи с анамнезом матери во время беременности. Результаты исследований проанализированы для понимания побочных эффектов и выявления любых предрасполагающих факторов.

Согласно полученным результатам, на образование кристаллов в моче после приема цефтриаксона влияют различные факторы риска, такие как застой мочи, семейный анамнез, метаболические нарушения (например, гиперкальциурия), изменение pH мочи, инфекция, факторы окружающей среды (например, высокая температура), низкий объем выделяемой мочи, высокая доза препарата, длительное лечение, высокая экскреция препарата с мочой и сопутствующая терапия. Наиболее распространенным проявлением стало образование камней в почках [43].

Хотя литолиз происходил рано (до конца первой недели), отмечены случаи растворения конкрементов, произошедшие через 7 мес [43].

Результаты систематического обзора и метаанализа результатов 8 клинических исследований ($n=760$), в котором предоставлена объединенная оценка частоты возникновения мочекаменной болезни, вызванной цефтриаксоном, у детей, показали, что частота уролитиаза, вызванного цефтриаксоном, составила 7% (95% ДИ 2–12%), при этом наблюдалась значительная вариабельность, обусловленная дизайном исследования и диагностическим подходом [25].

Согласно базе данных VigiAccesse⁹, при применении цефтриаксона зарегистрировано

⁹ VigiAccess. WHO global database of individual case safety reports.

2424 НР, связанных с нарушениями со стороны почек и мочевыводящих путей, что составляет 1% от общего числа всех НР. Структура НР, связанных с нарушениями со стороны почек и мочевыводящих путей: нефролитиаз — 129 сообщений, кристаллурия — 31 сообщение, уретерелитиаз — 24 сообщения, мочевого камня — 18 сообщений, камень мочевого пузыря — 13 сообщений, обструкция мочеточника — 6 сообщений, кристаллическая нефропатия — 4 сообщения, обструкция мочевых путей — 4 сообщения, камень уретры — 2 сообщения, обструкция уретры — 2 сообщения, обструкция мочевого пузыря — 1 сообщение.

Сводная информация по пациентам с урологической патологией, имеющим трансуретральные или мочеточниковые катетеры, представлена в таблице 2.

Терапия цефтриаксоном способна индуцировать преципитацию кальциевых солей препарата в мочевыводящих путях. Данный феномен преимущественно наблюдается в педиатрической популяции при введении высоких суточных дозировок (≥ 80 мг/кг) или кумулятивных доз свыше 10 г, особенно на фоне дегидратации и иммобилизации. Микролитогенез может носить субклинический характер либо манифестировать обструкцией мочеточников с последующим развитием постренальной острой почечной недостаточности. Явление полностью обратимо: экскреция кристаллов и восстановление уродинамики происходят после отмены антибиотика¹⁰.

Лекарственные взаимодействия с антикоагулянтами

Варфарин является наиболее широко используемым пероральным антикоагулянтом в мире [44]. Он представляет собой антагонист витамина К с узким терапевтическим диапазоном, на который влияют генетический полиморфизм, лекарственные взаимодействия и диета. Показаниями к применению антагонистов витамина К являются следующие [45]: фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, протез сердечного клапана, инсульт, венозная тромбоэмболия (ВТЭ), легочная эмболия, антифосфолипидный синдром.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространённый вид аритмии у взрослых, поражающая, по данным на 2019 год, приблизительно 59,7 млн человек во всем мире, что на 111% больше, чем в 1990 году [46].

За последние 20 лет распространённость ФП выросла на 33%, и прогнозируется, что к 2050 году

она увеличится более чем на 60%. Возраст играет решающую роль в факторах, способствующих развитию ФП. Ее распространённость низкая (0,1%) у взрослых моложе 55 лет, но возрастает до 5,9% у лиц в возрасте 65 лет и старше и до 9,0% у лиц в возрасте 80 лет и старше [46].

Фибрилляция предсердий связана с повышенным риском инсульта, поэтому пациентам с ФП рекомендуется принимать пероральные антикоагулянты (ОАК) для снижения этого риска [47].

Мировая распространённость и частота применения ОАК увеличились с 42% в 2010 году до 78% в 2018 году, соответственно. После внедрения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) доля пользователей ОАК во всем мире увеличилась почти вдвое [48]. Учитывая высокую распространённость применения ОАК, важно оценить наличие клинически значимых взаимодействий ОАК с изучаемыми антибактериальными препаратами.

Многочисленные исследования убедительно подтверждают повышенный риск серьёзных кровотечений у пациентов, одновременно получающих антибиотики и варфарин [44, 49–51]. Цефалоспорины и амоксициллин/клавулановая кислота, несмотря на то, что не влияют на систему цитохрома P450, показали положительную корреляцию с повышением значений МНО.

Однако одним из распространённых осложнений, связанных с терапией варфарином, является повышенный риск серьёзных кровотечений, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, способными влиять на его метаболизм [44].

В частности, антибиотики могут влиять на антикоагулянтный эффект варфарина посредством различных механизмов. Антибактериальные препараты могут индуцировать или ингибировать активность изофермента CYP2C9, имеющего решающее значение для метаболизма варфарина. Кроме того, некоторые антибиотики могут нарушать популяцию бактерий, продуцирующих витамин К, в кишечнике, дополнительно модулируя фармакологический ответ варфарина. В результате эти лекарственные взаимодействия могут либо усиливать, либо ослаблять эффективность варфарина, что может иметь потенциальные клинические последствия [44].

В литературе описано множество случаев одновременного применения амоксициллина или амоксициллин/клавулановой кислоты и варфарина, демонстрирующих повышение международного нормализованного отношения (МНО) и/или кровотечение в период от 7 дней после начала приема амоксициллина до 9 дней после прекращения терапии амоксициллином [44, 52, 53].

В проспективном поперечном обсервационном исследовании, проведённом M.I. Abdel-Aziz

¹⁰ Global hepatitis report 2026. Geneva: World Health Organization, 2026.

и соавт. [49] с участием 120 пациентов, изучалось влияние полифармации и высоких доз амоксициллина/клавуланата на выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина у госпитализированных пациентов. Потенциально взаимодействующие препараты классифицировались в соответствии с их склонностью к повышению МНО или риска кровотечения. У 87,5% пациентов, получавших высокие дозы амоксициллин/клавулановой кислоты (10–12 г в сутки), значения МНО достигли ≥ 4 , по сравнению с 28,9% пациентов, получавших стандартную дозу (до 3,6 г в сутки) во время пребывания в стационаре ($p \leq 0,001$). Увеличение числа потенциально взаимодействующих препаратов, которые, как известно, повышают МНО, являлось значимым предиктором значений МНО ≥ 4 (ОР=2,5; 95% ДИ 1,3–4,7), а увеличение числа потенциально взаимодействующих препаратов, которые повышают риск кровотечений, являлось значимым предиктором возникновения эпизодов кровотечений (ОР=3,1; 95% ДИ 1,3–7,3). Это, вероятно, связано с тем, что большинство пенициллинов (за исключением нафциллина и диклоксациллина) подавляют кишечную микрофлору. Это приводит к уменьшению популяции бактерий, продуцирующих витамин К,

дефициту последнего и, как следствие, к усилению антикоагулянтного эффекта варфарина [54].

Меньшее количество кишечных бактерий, продуцирующих витамин К, вероятно, приведет к снижению количества витамин-К-зависимых плазменных факторов свертывания крови, усиливая антикоагулянтное действие варфарина [44].

Установлено, что цефалоспорины взаимодействуют с варфарином, усиливая риск гипопротромбинемии, ингибируя Р-гликопротеин и изменяя микрофлору желудочно-кишечного тракта [44].

Описан клинический случай развития гемартроза у пациентки 85 лет с флегмоной на фоне терапии цефалоспорином (цефтаролин) и варфарином, вследствие развившейся гипопротромбинемии [55].

Механизм взаимодействия цефтриаксона и варфарина в настоящее время недостаточно изучен. Однако известно, что антибиотики могут нарушать нормальную кишечную флору, которая вырабатывает значительное количество витамина К. Небольшое исследование с участием здоровых добровольцев показало, что кишечные бактерии вырабатывают приблизительно 1,6 мг менахинонов (синтезированного бактериями витамина К) [56].

Таблица 1 — Частота возникновения нежелательных реакций, связанных с нарушением функций печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы при применении амоксициллин/клавулановой кислоты, цефтриаксона, цефодизима

Нежелательная реакция	Амоксициллин/клавулановая кислота ¹¹	Цефтриаксон ¹²	Цефодизим ¹³
ЩФ	нечасто	часто	редко
АЛТ	нечасто	часто	редко
АСТ	нечасто	часто	редко
Гепатит	очень редко	не выявлено	не выявлено
Холестатическая желтуха	очень редко	не выявлено	не выявлено
Панкреатит	Частота неизвестна	Применение цефтриаксона ассоциировано с редкими эпизодами панкреатита, патогенез которого может быть обусловлен феноменом билиарной псевдолиитазной обструкции. Несмотря на то, что исходная когорта пациентов характеризовалась высокой коморбидностью и наличием предсуществующих факторов риска холестаза (включая парентеральное питание), нельзя полностью исключить триггерную роль преципитатов, состоящих из кальций-цефтриаксоновых конгломератов, в просвете желчевыводящих протоков.	не выявлено

Примечание: ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

¹¹ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Амоксициллин+[Клавулановая кислота] порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 500 мг+100 мг, 1000 мг+200 мг (флаконы), ЛП-№(002949)-(РГ-РУ) от 07.08.2023. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

¹² Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Цефтриаксон порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1.0 г (флаконы) ЛП-№(005496)-(РГ-РУ) от 17.05.2024/ — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

¹³ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Мизид-АГ (Цефодизим) порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 2000 мг, ЛП-№(010400)-(РГ-РУ) от 02.06.2025/ — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

Таблица 2 — Пациенты с урологической патологией, имеющие трансуретральные или мочеточниковые катетеры

Патология	Амоксициллин/клавулановая кислота	Цефтриаксон	Цефодизим
Гематурия	очень редко	редко	не выявлено
Глюкозурия	не выявлено	редко	не выявлено
Преципитаты в мочевых путях	У лиц с угнетенной почечной экскрецией формирование кристаллов и развитие обструктивной уropатии наблюдаются крайне редко, включая острую почечную недостаточность	Накопление кристаллических конгломератов в просвете мочевыводящих путей способно инициировать их обтурацию с последующим развитием постренальной острой почечной недостаточности	не выявлено

Таблица 3 — Лекарственные взаимодействия цефодизима, цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты с пероральными антикоагулянтами (антагонисты витамина К)

Взаимодействие	Амоксициллин/клавулановая кислота	Цефтриаксон	Цефодизим
Лейкопения	редко	часто	частота неизвестна
Тромбоцитопения	редко	часто	частота неизвестна
Коагулопатия	У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении МНО)	нечасто	частота неизвестна
Взаимодействие с антикоагулянтами (антагонисты витамина К)	В литературе описаны редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При совместном назначении непрямым (пероральным) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты необходим контроль соответствующих показателей и может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов	При применении антагонистов витамина К на фоне терапии цефтриаксоном повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антагонистов витамина	не описано

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение.

Цефтриаксон выводится с желчью примерно на 33–67%, образуя относительно высокие концентрации в кишечнике¹⁴. Эта фармакокинетическая особенность позволяет цефтриаксону в большей степени, чем другие антибиотики, экскретирующиеся преимущественно почками, нарушать нормальную кишечную флору, вызывая тем самым большее снижение синтеза витамина К.

В ретроспективном исследовании, проведенном L.M. Saum и соавт. [56] сравнивалось повышение МНО от исходного уровня у пациентов ($n=120$), получавших длительную терапию варфарином и имевших диагноз инфекции мочевыводящих путей, которые лечились цефтриаксоном, цефалоспорином первого поколения (цефазолином

или цефалексином), пенициллином (ампициллин/сульбактамом, амоксициллин/клавулановой кислотой, пиперацillin/тазобактамом). Установлено, что в группе цефтриаксона ($n=27$) наблюдалось статистически значимо более высокое пиковое значение МНО по сравнению со всеми другими исследованными антибиотиками (цефтриаксон — 3,56, цефалоспорины I поколения — 2,66, пенициллины — 2,98, ципрофлоксацин — 2,3; $p=0,004$), а также статистически значимо большая степень изменения значения МНО (+1,19, +0,66, +0,8, +0,275; $p=0,006$), и статистически значимо большее процентное изменение значения МНО по сравнению с ципрофлоксацином (54,4% против 12,7%; $p=0,037$) [56].

Цефтриаксон взаимодействует с варфарином, повышая значение МНО у пациента больше, чем другие обычно назначаемые антибиотики для лечения инфекции мочевыводящих путей.

¹⁴ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Цефтриаксон порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1,0 г (флаконы) ЛП-№(005496)-(РГ-РУ) от 17.05.2024.

Сводная информация о лекарственных взаимодействиях цефодизима, цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты с пероральными антикоагулянтами (антагонисты витамина К) представлена в таблице 3.

В исследовании, проведенном в стационаре Тикур Анбесса [57], обнаружено умеренное лекарственное взаимодействие цефтриаксона с гепарином (22,6%) и варфарином (6,7%). У 6 пациентов (1,9%) наблюдались кровотечения или повышение МНО, при этом у одного пациента наступила смерть от кровотечения.

Подобные результаты получены и в другом ретроспективном исследовании, проведенном в больницах Восточной Эфиопии [58], в котором проанализированы медицинские карты 271 пациента. В общей сложности 71 препарат назначался одновременно с цефтриаксоном, наиболее часто — метронидазол и трамадол. Цефтриаксон чаще всего применялся с целью проведения послеоперационной профилактики ($n=80$, 27,5%), а также для лечения пневмонии ($n=62$, 21,3%). Среди одновременно назначаемых препаратов обнаружено умеренное лекарственное взаимодействие цефтриаксона с нефракционированным гепарином ($n=6$), варфарином ($n=5$) и эноксапаринем ($n=1$).

Ограничения обзора

Выполненная работа имеет несколько важных ограничений, которые могут повлиять на интерпретацию и обобщение полученных результатов.

1. Ограничение дизайна и методологии. Авторами проведён несистематический обзор, что является главным ограничением данного исследования. Несмотря на то, что используемая нами база данных является наиболее широко распространённой в медицине, она не полностью охватывает всю доступную информацию.

2. Значительное количество исследований

носило ретроспективный характер и небольшую выборку пациентов. Крупные фармакоэпидемиологические исследования, оценивающие безопасность цефодизима в долгосрочной перспективе, отсутствуют, также мы не обнаружили работы, в которых напрямую сравнивались профили безопасности исследуемых препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что цефодизим, цефтриаксон и амоксициллин/клавулановая кислота являются эффективными антибактериальными препаратами при лечении инфекций у пациентов с коморбидной патологией. Вместе с тем их профиль безопасности различается и должен учитываться при выборе терапии у пациентов высокого риска.

Цефодизим продемонстрировал благоприятный профиль переносимости: в доступных клинических данных не отмечено сигналов гепатотоксичности и нефротоксичности, а также не выявлено клинически значимых лекарственных взаимодействий с пероральными антикоагулянтами, в отличие от цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты. Эти особенности делают цефодизим потенциально предпочтительным вариантом у коморбидных пациентов, получающих антикоагулянтную терапию и/или имеющих факторы риска ЛИПП и почек.

Однако объём доступных клинических исследований цефодизима остаётся ограниченным, что не позволяет окончательно определить его место в терапии коморбидных пациентов по сравнению с более изученными цефтриаксоном и амоксициллин/клавулановой кислотой. Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные и наблюдательные исследования, включающие пациентов с полиморбидностью и полипрагмазией, для более детальной оценки профиля безопасности и подтверждения полученных результатов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «АлФарма».

Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов.

При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зырянов С.К. — определение концепции, формальный анализ, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Байбулатова Е.А. — визуализация, написание черновика рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. S H., Tripathi S., Venuturumilli R., K SP., Reddy G.H.V., Mukherjee B., Lakhani H.A. Adverse Drug Reactions and Drug Interactions in Multimorbid Patients: A Review of Current Evidence // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, No. 11. – P. e97640. DOI: 10.7759/cureus.97640
2. Kunz Coyne A.J., Bouchard J., Durham S.H., Kang A.Y., Johannemann K.M., Moore W.J., Nguyen K., Sanders J., Sheveland C., Stimes G., Trinh T., Covington E.W.; ACCP Infectious Disease Practice and Research Network (PRN) Research Committee. Oral β -Lactams for Complicated Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Point-Counterpoint Comparison With Trimethoprim/Sulfamethoxazole and Fluoroquinolones // *Pharmacotherapy*. – 2026. – Vol. 46, No. 3. – P. e70118. DOI: 10.1002/phar.70118
3. Andrassy K. Safety profile of cefodizime. *Infection*. – 1992. – Vol. 20, Suppl 1. – P. S36–40. DOI: 10.1007/BF01709949
4. Al-Saadi M.A., Sultan S.S.N. Effect of Ceftriaxone versus Amoxicillin + Clavulanic Acid for Treatment of Acute Bacterial Rhino Sinusitis: Short Course Therapy // *Open Access Maced J Med Sci*. – 2018. – Vol. 6, No. 8. – P. 1419–1422. DOI: 10.3889/oamjms.2018.329
5. Amiri F., Safiri S., Aletaha R., Sullman M.J.M., Hassanzadeh K., Kolahi A.A., Arshi S. Epidemiology of urinary tract infections in the Middle East and North Africa, 1990–2021 // *Trop Med Health*. – 2025. – Vol. 53, No. 1. – P. 16. DOI: 10.1186/s41182-025-00692-x
6. Андреева Е.М., Захарова А.В., Изотова А.А., Крюкова Н.О., Михайлова Л.В., Припутневич Т.В., Рафальский В.В., Ройтман А.П., Шабанова Н.Е., Яковлев С.В. Структура возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации в 2022–2024 гг.: данные исследования RESOURCE-2 // *Урология*. – 2025. – № 5. – С. 5–17. DOI: 10.18565/urology.2025.5.5-17. EDN: HKQQRZ
7. Scaglione G., Canuti M., Offer M., Breschi V., Piralla A., Baldanti F., Del Castillo G., Scovenna F., Buoro S., Morani F., Cereda D., Bandera A., Gori A., Colaneri M. Burden and Outcomes of Severe Lower Respiratory Tract Infections with Unknown Etiology: A Retrospective Observational Study on Epidemiological Trends Over an 8-Year Period (2016–2024) // *Infect Dis Ther*. – 2025. – Vol. 14, No. 5. – P. 1075–1087. DOI: 10.1007/s40121-025-01148-9
8. Муслимова О.В., Сокова Е.А., Прокофьев А.Б., Жувалева М.В., Шапченко А.В., Александрова Т.В. Оценка влияния сопутствующих заболеваний на эффективность и безопасность β -лактамов антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 96–109. DOI: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-96-109. EDN: BXYNBV
9. Langenberg C., Hingorani A.D., Whitty C.J.M. Biological and functional multimorbidity-from mechanisms to management // *Nat Med*. – 2023. – Vol. 29, No. 7. – P. 1649–1657. DOI: 10.1038/s41591-023-02420-6
10. Arumugham V.B., Gujarathi R., Cascella M. Third-generation cephalosporins. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
11. Рачина С.А., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Голуб А.В. Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 277–282. DOI: 10.36488/cmac.2023.3.277-282. EDN: IMQYZS
12. Mondemé M., Carnoy C., Sirard J.C., Faveeuw C. Treatment of Bacterial Infections with β -Lactams: Cooperation with Innate Immunity // *Infect Immun*. – 2023. – Vol. 91, No. 2. – P. e0050322. DOI: 10.1128/iai.00503-22
13. Lenfant B., Namour F., Logeais C., Coussediere D., Rivault O., Bryskier A., Surjus A. Pharmacokinetics of cefodizime following single doses of 0.5, 1.0, 2.0, and 3.0 grams administered intravenously to healthy volunteers // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1995. – Vol. 39, No. 9. – P. 2037–2041. DOI: 10.1128/AAC.39.9.2037
14. Barradell L.B., Brogden R.N. Cefodizime // *Drugs*. – 1992. – Vol. 44. – P. 800–834. DOI: 10.2165/00003495-199244050-00008
15. Vuppalachchi R., Li Y.J., Rockey D.C., Halegoua-DeMarzio D., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Koh C., Odin J., Barnhart H., Hoofnagle J.H.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Clinical and Genetic Associations in Cephalosporin-Induced Liver Injury: Insights From the Drug-Induced Liver Injury Network // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2025. – Vol. 62, No. 10. – P. 1012–1022. DOI: 10.1111/apt.70284
16. Yao L., Wang C., Meng F., Shao S., Xu X. The Joint Global Epidemiology of Pancreatic Cancer and Pancreatitis: Co-Occurrence Patterns, Shared Risk Factors, and Projections to 2040 // *United European Gastroenterol J*. – 2026. – Vol. 14, No. 3. – P. e70209. DOI: 10.1002/ueg2.70209
17. Zhang B., Liu J., Bao N., Xue H., Feng H., Lu Z., Zhang D., Sun W., Shapaer T., Zhao Z., Shang D., Bao C., Chen Y. Global, regional, and national burden and future projections of pancreatitis: A Joinpoint, APC, and ARIMA modeling analysis // *Clin Exp Med*. – 2026. – Vol. 26, No. 1. – P. 66. DOI: 10.1007/s10238-025-02023-0
18. Драпкина О.М., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Котова М.Б., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Литинская О.А., Покровская М.С., Филичина Е.М., Сопленкова А.Г., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Карамнова Н.С., Швабская О.Б., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Редько А.Н., Якушин С.С., Репкина Т.В., Гоношкова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясеняевская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Н.Ю., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Спиридонова Ю.Е., Саввина Н.В., Наумова Е.А., Юдин В.С., Кескинов А.А., Каштанова Д.А., Юдин С.М., Концевая А.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 4316. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4316. EDN: CVQNXA

19. Åberg F., Jiang Z.G., Cortez-Pinto H., Männistö V. Alcohol-associated liver disease-Global epidemiology // *Hepatology*. – 2024. – Vol. 80, No. 6. – P. 1307–1322. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000899
20. Amonker S., Houshmand A., Hinkson A., Rowe I., Parker R. Prevalence of alcohol-associated liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Hepatol Commun*. – 2023. – Vol. 7, No. 5. – P. e0133. DOI: 10.1097/HCP.0000000000000133
21. Díaz L.A., Idalsoaga F., Danpanichkul P., Murray F., Arab J.P. The global epidemiology of alcohol-associated liver disease // *Hepatol Commun*. – 2026. – Vol. 10, No. 5. – P. e0947. DOI: 10.1097/HCP.0000000000000947.
22. Jones M.W., Gnanapandithan K., Panneerselvam D., Ferguson T. Chronic Cholecystitis. – 2023. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
23. Jones M.W., Santos G., Patel P.J., O'Rourke M.C. Acute Cholecystitis. – 2025. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
24. Du Y., Kang M., Mena J., Stoller M.L., Ho S.P., Li J. Structure and elemental composition of Ceftriaxone induced pediatric nephrolithiasis // *Urolithiasis*. – 2021. – Vol. 49, No. 4. – P. 309–320. DOI: 10.1007/s00240-020-01231-5
25. Yaseen T., Alam K., Zawiah M., Suleiman A.K., Khan A.H. Ceftriaxone-induced cholelithiasis in pediatrics: pooled frequency, symptoms, and associated factors - systematic review and meta-analysis // *Ital J Pediatr*. – 2025. – Vol. 51, No. 1. – P. 284. DOI: 10.1186/s13052-025-02057-w
26. Abe S. A case of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in an elderly patient with renal dysfunction // *IDCases*. – 2017. – Vol. 9. – P. 62–64. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.007
27. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., Chanay H., Allard C., Guilleminet C., Lenoir C., Lemoine A., Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36, No. 2. – P. 451–455. DOI: 10.1053/jhep.2002.34857
28. De Valle M.B., Av Klinteberg V., Alem N., Olsson R., Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2006. – Vol. 24, No. 8. – P. 1187–1195. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03117.x
29. de Abajo F.J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // *Br J Clin Pharmacol*. – 2004. – Vol. 58, No. 1. – P. 71–80. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x
30. Tagashira T., Odawara R., Suga N., Nakamura R., Tagashira M., Minematsu K. Risk factor analysis for ceftriaxone-associated liver dysfunction in older patients // *J Pharm Health Care Sci*. – 2026. – Vol. 12, No. 1. – P. 20. DOI: 10.1186/s40780-026-00554-6
31. Jin C., Xiu W.L., Liu Y., Hao X.W., Dong Q. Clinical features and outcomes of pseudolithiasis induced by ceftriaxone in Chinese children: a single-center observational study // *Front Pediatr*. – 2025. – Vol. 13. – P. 1527014. DOI: 10.3389/fped.2025.1527014.
32. Ammendolia I., Mannucci C., Esposito E., Calapai G., Currò M., Midiri P., Cardia L., Calapai F. Hepatotoxicity and Antimicrobial Resistance to Amoxicillin and Amoxicillin/Clavulanic Acid: Data Analysis from EudraVigilance // *Molecules*. – 2025. – Vol. 30, No. 18. – P. 3825. DOI: 10.3390/molecules30183825
33. Huttner A., Bielicki J., Clements M.N., Frimodt-Møller N., Muller A.E., Paccaud J.P., Mouton R.W. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage // *Clin Microbiol Infect*. – 2020. – Vol. 26, No. 7. – P. 871–879. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.11.028
34. Ortland I., Mirjalili M., Kullak-Ublick G.A., Peymani P. Drug-induced liver injury in Switzerland: an analysis of drug-related hepatic disorders in the WHO pharmacovigilance database VigiBase from 2010 to 2020 // *Swiss Med Wkly*. – 2021. – Vol. 151. – P. w20503. DOI: 10.4414/smww.2021.20503
35. García Rodríguez L.A., Stricker B.H., Zimmerman H.J. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid // *Arch Intern Med*. 1996. – Vol. 156. – P. 1327–1332. DOI: 10.1001/archinte.1996.00440110099013
36. García Rodríguez L.A., Stricker B.H., Zimmerman H.J. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid // *Arch Intern Med*. – 1996. – Vol. 156, No. 12. – P. 1327–1332. DOI: 10.1001/archinte.1996.00440110099013
37. Guarino M., Perna B., Pastorelli A., Bertolazzi P., Caio G., Maritati M., De Giorgio R., Contini C. A case of ceftriaxone-induced liver injury and literature review // *Infez Med*. – 2022. – Vol. 30, No. 2. – P. 293–297. DOI: 10.53854/liim-3002-16
38. Zettwoch A.D., Okobi O.E., Millan M., Perez Fonte A., Figueroa R.S., Fatuki T.A., De la Vega R.J., Hernandez Borges S., Diaz-Miret M. Suspected Drug-Induced Liver Injury Associated With Ceftriaxone: A Case Report // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, No. 7. – P. e88419. DOI: 10.7759/cureus.88419
39. Louta A., Kanellopoulou A., Alexopoulou P.L., Mathiou F., Faidra Foteini T., Athanasios V., Antonios V., Andreas P., Ioannis G., Despoina G., Ioannis S., Ageliki K., Xenophon S. Ceftriaxone administration associated with lithiasis in children: guilty or not? A systematic review // *J Pers Med*. – 2023. – Vol. 13, No. 4. – P. 671. DOI: 10.3390/jpm13040671
40. Daudon M., Frochot V., Bazin D., Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78, No. 2. – P. 163–201. DOI: 10.1007/s40265-017-0853-7
41. Kimata T., Kaneko K., Takahashi M., Hirabayashi M., Shimo T., Kino M. Increased urinary calcium excretion caused by ceftriaxone: possible association with urolithiasis // *Pediatr Nephrol*. – 2012. – Vol. 27, No. 4. – P. 605–609. DOI: 10.1007/s00467-011-2038-z
42. Mohkam M., Karimi A., Gharib A., Daneshmand H., Khatami A., Ghojevand N., Sharifian M. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children // *Pediatr Nephrol*. – 2007. – Vol. 22, No. 5. – P. 690–694. DOI: 10.1007/s00467-006-0401-2
43. Youssef D.M., Sherief L.M., Sherbiny H.S., ElAttar M.Y., Sheikh A.R., Fawzy F.M., Adham T. Prospective study of nephrolithiasis occurrence in children receiving ceftriaxone // *Nephrology (Carlton)*. – 2016. – Vol. 21, No. 5. – P. 432–437. DOI: 10.1111/nep.12625
44. Vega A.J., Smith C., Matejowsky H.G., Thornhill K.J., Borne G.E., Mosieri C.N., Shekoohi S., Cornett E.M., Kaye A.D. Warfarin and Antibiotics: Drug Interactions and Clinical Considerations // *Life (Basel)*. – 2023. – Vol. 13, No. 8. – P. 1661. DOI: 10.3390/life13081661
45. Amaraneni A., Chippa V., Goldin J., Rettew A.C.

- Anticoagulation Safety. – 2024. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
46. Pengo V., Marongiu F., Barcellona D. Are the Direct Oral Anticoagulants Better Than Warfarin for the Prevention and Treatment of Stroke and Atrial Fibrillation? // *Handb Exp Pharmacol.* – 2026. – Vol. 291. – P. 15–38. DOI: 10.1007/164_2025_785
47. Chao T.F., Potpara T.S., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation: stroke prevention // *Lancet Reg Health Eur.* – 2024. – Vol. 37. – P. 100797. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100797
48. Grymonprez M., Simoens C., Steurbaut S., De Backer T.L., Lahousse L. Worldwide trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation from 2010 to 2018: a systematic review and meta-analysis // *Europace.* – 2022. – Vol. 24, No. 6. – P. 887–898. DOI: 10.1093/europace/euab303
49. Abdel-Aziz M.I., Ali M.A., Hassan A.K., Elfaham T.H. Warfarin-drug interactions: An emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate // *J Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 56, No. 1. – P. 39–46. DOI: 10.1002/jcph.583
50. Vitry A.I., Roughhead E.E., Ramsay E.N., Preiss A.K., Ryan P., Gilbert A.L., Caughey G.E., Shakib S., Esterman A., Zhang Y., McDermott R.A. Major bleeding risk associated with warfarin and co-medications in the elderly population // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2011. – Vol. – 20, No. 10. – P. 1057–1063. DOI: 10.1002/pds.2219
51. Lane M.A., Zeringue A., McDonald J.R. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans // *Am J Med.* – 2014. – Vol. 127, No. 7. – P. 657–663.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.01.044
52. Bandrowsky T., Vorono A.A., Borris T.J., Marcantoni H.W. Amoxicillin-related postextraction bleeding in an anticoagulated patient with tranexamic acid rinses // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996. – Vol. 82, No. 6. – P. 610–612. DOI: 10.1016/s1079-2104(96)80433-1
53. Wood G.D., Deeble T. Warfarin: dangers with antibiotics // *Dent Update.* – 1993. – Vol. 20, No. 8. – P. 350–353.
54. Davydov L., Yermolnik M., Cuni L.J. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interacti // *Ann Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37, No. 3. – P. 367–370. DOI: 10.1345/aph.1C243
55. Bohm N.M., Crosby B. Hemarthrosis in a patient on warfarin receiving ceftaroline: a case report and brief review of cephalosporin interactions with warfarin // *Ann Pharmacother.* – 2012. – Vol. 46, No. 7-8. – P. e19. DOI: 10.1345/aph.1Q771
56. Saum L.M., Balmat R.P. Ceftriaxone Potentiates Warfarin Activity Greater Than Other Antibiotics in the Treatment of Urinary Tract Infections // *J Pharm Pract.* – 2016. – Vol. 29, No. 2. – P. 121–124. DOI: 10.1177/0897190014544798
57. Sileshi A., Tenna A., Feyissa M., Shibeshi W. Evaluation of ceftriaxone utilization in medical and emergency wards of Tikur Anbessa specialized hospital: a prospective cross-sectional study // *BMC Pharmacol Toxicol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 7. DOI: 10.1186/s40360-016-0057-x
58. Amare F., Gashaw T., Sisay M., Baye Y., Tesfa T. The appropriateness of ceftriaxone utilization in government hospitals of Eastern Ethiopia: A retrospective evaluation of clinical practice // *SAGE Open Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 20503121211051525. DOI: 10.1177/20503121211051525

АВТОРЫ

Зырянов Сергей Кенсаринович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки России; главный внештатный специалист по клиническим исследованиям ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 24 ДЗ

г. Москвы». ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov-sk@rudn.ru

Байбулатова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки России. ORCID ID: 0000-0003-3013-5697. E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru