

Безопасность антибактериальных препаратов при трансплантации печени: обзор фармакокинетических фармакодинамических аспектов

А.А. Исакова^{1,2,✉}, Р.Б. Алиханов², О.Ю. Гасиева², Ю.А. Матвеева², Н.Б. Лазарева¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6, Москва, 111123, Российская Федерация

✉ Исакова Анастасия Александровна isakova_a_a@student.sechenov.ru; anisaisakova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Изменения функции печени и почек, системное воспаление и иммуносупрессивная терапия у реципиентов печени существенно модифицируют фармакокинетический и фармакодинамический профиль антибактериальных препаратов, что требует оптимизации подходов к их применению.

ЦЕЛЬ. Систематизировать данные о фармакокинетических и фармакодинамических особенностях и потенциале межлекарственных взаимодействий антибактериальных препаратов у пациентов после трансплантации печени для уточнения профиля безопасности антибактериальной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ данных литературы показал, что частота инфекционных осложнений после трансплантации печени достигает 41,3%, при этом до 21,7% случаев обусловлены полирезистентными штаммами. В раннем посттрансплантационном периоде изменения объема распределения, связывания с белками плазмы крови и клиренса антибактериальных препаратов обуславливают вариабельность системной экспозиции и затрудняют достижение целевых фармакокинетических/фармакодинамических показателей, повышая риск неэффективности и токсичности терапии. Клинически значимые межлекарственные взаимодействия между макролидами (кларитромицин, эритромицин) и ингибиторами кальциневрина (такролимус, циклоспорин), а также ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих (сиролимус, эверолимус) сопровождаются повышением концентраций иммунодепрессантов и увеличением риска токсических реакций. Основными нежелательными реакциями являются гепатотоксичность, нефротоксичность, гематологические и неврологические осложнения, риск которых возрастает при полипрагмазии и нарушении функции почек.

ВЫВОДЫ. Фармакокинетическая и фармакодинамическая вариабельность антибактериальных препаратов у реципиентов трансплантата печени определяют необходимость персонализированного подхода. Использование терапевтического лекарственного мониторинга β-лактамов, ванкомицина, аминогликозидов, линезолида и учет межлекарственных взаимодействий может повысить эффективность и безопасность антибактериальной терапии у пациентов после трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени; антибиотики; фармакокинетика; фармакодинамика; межлекарственные взаимодействия; безопасность терапии; β-лактамы; ванкомицин; аминогликозиды; макролиды; линезолид; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Исакова А.А., Алиханов Р.Б., Гасиева О.Ю., Матвеева Ю.А., Лазарева Н.Б. Безопасность антибактериальных препаратов при трансплантации печени: обзор фармакокинетических и фармакодинамических аспектов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-586>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Лазарева Н.Б. является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of Antibacterial Agents in Liver Transplantation: A Review of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects

Anastasia A. Isakova^{1,2,✉}, Ruslan B. Alikhanov², Olga Yu. Gasieva², Julia A. Matveeva², Natalia B. Lazareva¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov
of the Department of Healthcare of the City of Moscow,
86/6 Entuziastov Hwy., Moscow 111123, Russian Federation

✉ Anastasia A. Isakova isakova_a_a@student.sechenov.ru; anisaisakova@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Alterations in hepatic and renal function, systemic inflammation, and immunosuppressive therapy in liver transplant recipients significantly modify the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of antibacterial agents, necessitating optimization of their dosing strategies.

AIM. To systematize the available evidence on the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and drug–drug interaction potential of antibacterial agents in patients after liver transplantation in order to clarify the safety profile of antibacterial therapy.

DISCUSSION. The literature analysis demonstrated that the incidence of infectious complications after liver transplantation reaches 41.3%, with up to 21.7% of cases being caused by multidrug-resistant strains. In the early posttransplant period, changes in the volume of distribution, plasma protein binding, and clearance of antibacterial agents determine the variability of systemic exposure and hinder the attainment of pharmacokinetic and pharmacodynamic targets, increasing the risk of treatment failure and drug toxicity. Clinically significant drug–drug interactions between macrolides (clarithromycin, erythromycin) and calcineurin inhibitors (tacrolimus, cyclosporine) as well as inhibitors of the mechanistic target of rapamycin (mTOR) (sirolimus, everolimus) are associated with increased concentrations of immunosuppressants and an increased risk of toxic reactions. The principal adverse reactions are hepatotoxicity, nephrotoxicity, and hematologic and neurologic complications, the risk of which increases with polypharmacy and impaired renal function.

CONCLUSIONS. The pharmacokinetic and pharmacodynamic variability of antibacterial agents in liver transplant recipients necessitates a personalized approach. The use of therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics, vancomycin, aminoglycosides, and linezolid, along with the consideration of drug–drug interactions, can improve the efficacy and safety of antibacterial therapy in patients after liver transplantation.

Keywords: liver transplantation; antibiotics; pharmacokinetics; pharmacodynamics; drug–drug interactions; drug safety; β -lactams; vancomycin; aminoglycosides; macrolides; linezolid; therapeutic drug monitoring

For citation: Isakova A.A., Alikhanov R.B., Gasieva O.Yu., Matveeva J.A., Lazareva N.B. Safety of antibacterial agents in liver transplantation: A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-586>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Natalia B. Lazareva has been a member of the editorial board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2018. The other authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ортотопическая трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени и злокачественных новообразований [1]. По данным зарубежного многоцентрового когортного исследования (2017–2020 гг.), у взрослых пациентов в первые месяцы после пересадки печени частота инфекционных осложнений достигала 41,3%, включая до 21,7% инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [2]. В проведенном в России исследовании (данные 2013–2022 г.) также отмечено, что инфекционные осложнения у реципиентов в абсолютном большинстве случаев были вызваны полирезистентными возбудителями [3]. Инфекционные осложнения остаются ведущей причиной летальности реципиентов трансплантата печени, составляя более половины всех неблагоприятных исходов в течение первого года [4].

В этиологической структуре бактериальных возбудителей превалирует грамотрицательная флора (от 57,1 до 67%), представленная преимущественно бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [5–7]. Колонизация кишечника реципиентов мультирезистентными штаммами, включая продуцентов β-лактамаз расширенного спектра (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) и карбапенемаз (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE), ассоциируется с резким увеличением летальности: риск развития ESBL-инфекции у таких пациентов возрастает примерно в 7 раз, а инвазия CRE-штаммов приводит к снижению выживаемости реципиентов в два раза. При инфекциях, обусловленных карбапенем-резистентным *Acinetobacter baumannii*, уровень 60-дневной летальности достигал 46% [8].

Уязвимость пациентов после трансплантации печени к инфекционным осложнениям обусловлена исходным заболеванием печени, тяжестью предоперационного состояния и особенностями послеоперационного периода [9]. Системное воспаление, нарушение функции печени и почек, а также постоянная иммуносупрессивная терапия существенно изменяют фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, прежде всего антибактериальных препаратов. В раннем посттрансплантационном периоде вариабельность объема распределения, связы-

вания с белками плазмы крови и клиренса лекарственных препаратов усложняет достижение терапевтических концентраций и может влиять на эффективность фармакотерапии [10].

Дополнительное значение имеют межлекарственные взаимодействия: применяемые после трансплантации ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин) и ингибиторы mTOR – механистической мишени рапамицина млекопитающих (сиролимус, эверолимус) метаболизируются системой цитохрома P450 и P-гликопротеином, поэтому антибактериальные препараты, ингибирующие или индуцирующие эти системы, могут изменять экспозицию иммунодепрессантов, повышая риск токсичности или недостаточной иммуносупрессии [8, 10].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антибактериальных препаратов у реципиентов трансплантата печени в российской литературе освещены недостаточно, что обуславливает актуальность их дальнейшего изучения для оптимизации стратегий антибактериальной терапии.

Цель работы – систематизировать данные о фармакокинетических и фармакодинамических особенностях и потенциале межлекарственных взаимодействий антибактериальных препаратов у пациентов после трансплантации печени для уточнения профиля безопасности антибактериальной терапии.

Поиск информации осуществляли в библиографических базах данных PubMed и eLIBRARY.RU за период 2015–2025 гг. по следующим ключевым словам и их комбинациям: трансплантация печени / liver transplantation, ортотопическая трансплантация печени / orthotopic liver transplantation, инфекционные осложнения / infectious complications, антибактериальная терапия / antibacterial therapy, фармакокинетика / pharmacokinetics, фармакодинамика / pharmacodynamics, межлекарственные взаимодействия / drug-drug interactions, иммуносупрессивная терапия / immunosuppressive therapy, мультирезистентные микроорганизмы / multidrug-resistant organisms. Критерии включения: полнотекстовые оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы, клинические рекомендации и консенсусные документы на русском или английском языках, посвященные фармакокинетике, фармакодинамике, безопасности антибакте-

риальных препаратов и их межлекарственным взаимодействиям у реципиентов печени. Критерии исключения: доклинические исследования без клинически значимых результатов, публикации по противовирусной или противогрибковой терапии, исследования без релевантных данных об антибактериальных препаратах.

В обзор также были включены 8 статей, опубликованных до 2015 г., поскольку они содержали первичные или фундаментальные данные по отдельным фармакокинетическим параметрам и межлекарственным взаимодействиям, в отношении которых более современные исследования отсутствовали.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Факторы риска лекарственных осложнений

Пациенты после трансплантации печени имеют высокий риск лекарственных осложнений вследствие клинической нестабильности в раннем послеоперационном периоде, вариабельности функции трансплантата и длительной комбинированной фармакотерапии. Это обуславливает непредсказуемую системную экспозицию препаратов, повышая риск неэффективности лечения или токсических проявлений [4, 10]. У реципиентов с декомпенсированным циррозом, выраженной гипоальбуминемией, асцитом, портальной гипертензией и сопутствующей почечной дисфункцией исходно изменены объем распределения и показатели связывания лекарств с белками. После трансплантации риски усиливаются за счет длительности хирургического вмешательства, массивной инфузионной терапии, необходимости вазопрессорной поддержки, билиарных нарушений, длительного пребывания в отделении реанимации [10].

Существенный вклад в фармакокинетическую вариабельность вносят патофизиологические изменения трансплантата. Ишемически-реперфузионное повреждение печени вызывает активацию воспалительно-окислительных реакций и апоптоз 40–60% гепатоцитов [11]. В течение первых двух месяцев в процессе регенерации трансплантата изменяется количество функционально активных гепатоцитов, активность ферментов системы цитохрома P450 и транспортных белков, участвующих в метаболизме лекарственных средств [10, 12]. Это сопровождается вариабельностью печеночного клиренса и непредсказуемостью системной экспозиции препаратов [1, 13]. Провоспалительные медиаторы

снижают активность ферментов цитохрома P450 и печеночных транспортеров, что приводит к увеличению концентрации лекарственных средств и возможной токсичности [14, 15].

Не менее важным аспектом, определяющим фармакокинетическую вариабельность лекарственных средств, является состояние функции почек. Уже на момент трансплантации печени у 50% пациентов расчетная скорость клубочковой фильтрации снижена вследствие гепаторенального синдрома, а у реципиентов с ранее нормальной функцией почек в послеоперационном периоде возможно развитие острого повреждения на фоне ишемии и нефротоксического действия лекарственных препаратов, включая ингибиторы кальциневрина [16]. Изменение почечного клиренса может существенно влиять на системную экспозицию антибактериальных препаратов, выводимых преимущественно почками [17].

Независимым фактором риска развития нежелательных реакций является полипрагмазия. В стандартных схемах фармакотерапии после трансплантации печени сочетаются иммуносупрессивные препараты (ингибиторы кальциневрина, ингибиторы mTOR, глюкокортикостероиды, антиметаболиты), антибактериальные препараты, антикоагулянты и симптоматические лекарственные средства. Многие из них обладают узким терапевтическим диапазоном, поэтому даже умеренные межлекарственные взаимодействия могут иметь клинически значимые последствия [18].

Таким образом, сочетание воспаления, динамических изменений функции печени и почек, нарушений белкового состава плазмы крови и полипрагмазии обуславливает выраженную фармакологическую нестабильность, требующую индивидуализации терапии и мониторинга ее эффективности и безопасности [10].

Особенности фармакокинетики

Патофизиологические изменения раннего посттрансплантационного периода изменяют фармакокинетику лекарственных средств, вследствие чего стандартные режимы дозирования не всегда обеспечивают предсказуемую системную экспозицию.

Распределение. Гидрофильные антибактериальные препараты (β -лактамы, аминогликозиды, гликопептиды) преимущественно распределяются во внеклеточной жидкости и характеризуются относительно низким объемом распределения, тогда как липофильные (фторхинолоны,

макролиды, рифампицин, линезолид) легче проникают в ткани и обладают более высоким объемом распределения [19]. Перегрузка жидкостью после трансплантации печени увеличивает объем распределения и снижает концентрацию препаратов в плазме крови [20].

Связывание с белками плазмы крови. У реципиентов трансплантата печени снижается концентрация альбумина и повышается уровень α 1-кислого гликопротеина [10]. Гипоальбуминемия увеличивает фракцию несвязанного препарата в плазме крови, особенно гидрофильных антибиотиков [10, 19]. Дополнительное значение имеет гипербилирубинемия: билирубин и лекарственные средства конкурируют за связывание с альбумином, что может приводить как к увеличению свободной фракции препарата, так и к вытеснению билирубина [10, 19].

Метаболизм. После трансплантации активность ферментов цитохрома и транспортеров печени непостоянна, в связи с чем даже стандартные дозы препаратов с печеночным клиренсом способны приводить к избыточной или недостаточной экспозиции. Макролиды (эритромицин, кларитромицин) могут значительно повышать концентрации ингибиторов кальциневрина и ингибиторов mTOR. Рифампицин, наоборот, является индуктором изофермента CYP3A4 семейства цитохромов P450 и P-гликопротеина и способен снижать экспозицию ингибиторов кальциневрина и ингибиторов mTOR [22, 23]. Метронидазол способен умеренно повышать концентрации ингибиторов кальциневрина и ингибиторов mTOR, тогда как клиндамицин может приводить к их незначительному снижению. Эти взаимодействия обычно не требуют эмпирической коррекции дозы, однако рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) концентраций иммунодепрессантов [22, 23]. Билиарные нарушения встречаются в 5–20% случаев, что снижает экскрецию препаратов с желчью и способствует их кумуляции, увеличивая вероятность гепатотоксичности [24]. Наибольшее значение это имеет для тигециклина, в меньшей степени — для цефтриаксона, который обладает почечно-билиарной экскрецией, для обоих препаратов требуется регулярная переоценка дозирования [10, 14, 22].

Почечная элиминация. Для антибактериальных препаратов, выводящихся преимущественно почками (β -лактамы, аминогликозиды, гликопептиды), изменение белкового связывания и функции почек существенно влияет на системную экспозицию. Увеличение свободной

фракции препарата на фоне гипоальбуминемии сопровождается усилением клубочковой фильтрации несвязанного действующего вещества, изменяя системную экспозицию. Для коррекции дозирования антибактериального препарата может использоваться определение клиренса креатинина [17, 25].

Новые β -лактамы (цефтолозан + тазобактам, цефтазидим + авибактам, меропенем + ваборбактам, имипенем + релебактам, цефидерокол) сохраняют характерные фармакокинетические свойства класса, включая зависимость клиренса от функции почек и чувствительность к изменениям объема распределения [8].

Особенности фармакодинамики

Эффективность антибактериальной терапии определяется способностью режима дозирования обеспечивать достижение целевых значений фармакокинетико-фармакодинамических (ФК/ФД) показателей: время поддержания концентрации препарата выше минимальной подавляющей концентрации ($fT > MIC$), соотношение площади под фармакокинетической кривой к MIC (AUC/MIC), соотношение максимальной концентрации антибиотика в сыворотке крови после введения дозы к MIC (C_{max}/MIC). У пациентов после трансплантации печени достижение целевых значений может быть нарушено вследствие выраженной фармакокинетической вариабельности.

Увеличение объема распределения гидрофильных антибиотиков (β -лактамы, гликопептиды, аминогликозиды) может приводить к снижению C_{max} и отношения C_{max}/MIC . Одновременно повышение клиренса и увеличение свободной фракции препарата может уменьшать показатель AUC/MIC , что особенно критично для время-зависимых препаратов, эффективность которых определяется длительностью поддержания экспозиции препарата на уровне $fT > MIC$. В этих условиях предпочтительным является применение продленных или непрерывных инфузий антибиотиков, позволяющих увеличить время поддержания концентрации выше MIC и повысить вероятность достижения фармакодинамических эффектов терапии. Для концентрационно-зависимых антибиотиков (аминогликозиды) увеличение объема распределения и вариабельность почечного клиренса могут приводить к снижению C_{max} и уменьшению показателя C_{max}/MIC , что сопровождается нестабильностью системной экспозиции и снижением вероятности достижения оптимального антибактериального

эффекта. В этих ситуациях рекомендуется сохранять достаточную разовую дозу для достижения высокой пиковой концентрации с увеличением интервалов между введениями [10, 17, 19, 25].

Для ряда антибактериальных препаратов (гликопептиды, макролиды, оксазалидоны) основным фармакокинетическим показателем является отношение AUC/MIC, отражающее общую системную экспозицию препарата. Недостаточная экспозиция может приводить к снижению клинической эффективности терапии, тогда как ее чрезмерное увеличение сопровождается повышением риска лекарственной токсичности. В связи с этим рекомендуется проведение ТЛМ и индивидуализация режимов дозирования [26, 27].

Дополнительным фактором, влияющим на эффективность антибактериальной терапии у реципиентов печени, является иммуносупрессия, применяемая для профилактики отторжения трансплантата. Иммуносупрессивные препараты подавляют функции врожденного и адаптивного иммунитета, вследствие чего эффективность антибактериальной терапии становится более зависимой от адекватного достижения ФК/ФД-индексов. Недостаточная экспозиция антибактериальных препаратов может быстрее приводить к клинической неэффективности терапии и селекции устойчивых микроорганизмов [28].

Таким образом, выраженная фармакодинамическая вариабельность у реципиентов печени обуславливает необходимость индивидуализации режимов дозирования и использования ТЛМ (табл. 1).

Межлекарственные взаимодействия с иммунодепрессантами

Согласно рекомендациям 2024 г. Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) [33] схема иммуносупрессии включает комбинацию ингибиторов кальциневрина, ингибиторов mTOR, антиметаболитов и кортикостероидов.

Ингибиторы кальциневрина и ингибиторы mTOR. Наиболее клинически значимые взаимодействия наблюдаются при применении ингибиторов кальциневрина (такролимус и циклоспорин) и ингибиторов mTOR (сиролимус и эверолимус). Препараты обеих групп являются субстратами цитохрома P450 или Р-гликопротеина, характеризуются узким терапевтическим диапазоном. Ингибиторы

этих систем могут повышать концентрации иммунодепрессантов и риск токсичности, а индукторы — снижать их экспозицию с риском отторжения трансплантата.

Макролиды (эритромицин, кларитромицин) способны необратимо инактивировать изофермент CYP3A4, замедляя метаболизм ингибиторов кальциневрина и ингибиторов mTOR [34]. Клинические данные подтверждают, что при одновременном назначении макролидов наблюдается 3–10-кратное повышение концентраций иммунодепрессантов [23]. В частности, применение кларитромицина приводит к двукратному увеличению экспозиции циклоспорина, существенно повышая риски системной токсичности [35]. При назначении кларитромицина следует снизить дозу иммунодепрессантов на 35–50% и проводить мониторинг уровня ингибиторов кальциневрина ежедневно, уровня ингибиторов mTOR — каждые 72 ч [22].

Между азитромицином и ингибиторами кальциневрина или ингибиторами mTOR не наблюдается существенного фармакокинетического взаимодействия, однако имеются данные о повышении уровня циклоспорина А на 20% и такролимуса при одновременном применении с азитромицином [35, 36]. В связи с этим, несмотря на низкий потенциал межлекарственного взаимодействия с азитромицином, рекомендуется проведение ТЛМ концентраций иммунодепрессантов [22].

Антибактериальные препараты других фармакологических групп, как правило, обладают менее выраженным потенциалом взаимодействия с ингибиторами кальциневрина и ингибиторами mTOR. Ингибирование CYP3A4 фторхинолонами маловероятно, поэтому их совместное применение с циклоспорином или такролимусом не сопровождается существенным изменением экспозиции иммунодепрессантов [37]. Однако в условиях посттрансплантационной нестабильности применение препаратов даже с низким потенциалом взаимодействия требует клинической настороженности, поскольку их влияние может модифицироваться сопутствующей органной дисфункцией и полипрагмазией.

Азатиоприн и микофенолат мофетил. Микофенолат мофетил является пролекарством, которое после всасывания подвергается биотрансформации с образованием микофеноловой кислоты — активного ингибитора пролиферации лимфоцитов. После глюкуронирования в печени метаболит выводится с желчью и подвергается гидролизу кишечной микрофлорой,

Таблица 1. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности основных классов антибактериальных препаратов у реципиентов трансплантата печени

Table 1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the main antibacterial drug classes in liver transplant recipients

Класс препарата <i>Drug class</i>	Физико-химическая характеристика <i>Physicochemical characteristic</i>	Основной ФК/ФД индекс <i>Primary PK/PD index</i>	Основные изменения после трансплантации <i>Main posttransplant changes</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>	Стратегия <i>Strategy</i>
β-лактамы <i>β-Lactams</i>	Гидрофильные вещества <i>Hydrophilic substances</i>	fT>MIC	↑Vd, переменный почечный клиренс / повышенный почечный клиренс <i>↑Vd, variable renal clearance / augmented renal clearance</i>	Поддержание концентрации выше MIC и риск недостижения ФК/ФД целевых значений <i>Maintaining concentrations above the MIC; risk of not meeting the PK/PD targets</i>	Длительные или непрерывные инфузии, целевой параметр 100% fT >4×MIC, ТЛМ <i>Prolonged or continuous infusions; target of 100% fT >4×MIC; TDM</i> [28, 29]
Аминогликозиды <i>Aminoglycosides</i>	Гидрофильные вещества <i>Hydrophilic substances</i>	C _{max} /MIC AUC/MIC	↑Vd, ↓ пиковой концентрации, переменность почечного клиренса <i>↑Vd, ↓ peak concentration, variable renal clearance</i>	Снижение пиковой концентрации и риск недостижения ФК/ФД целевых значений <i>Reduced peak concentration and risk of not meeting the PK/PD targets</i>	Применение высоких разовых доз, ТЛМ <i>Administration of high single doses; TDM</i> [19, 31]
Гликопептиды (ванкомицин) <i>Glycopeptides (vancomycin)</i>	Гидрофильные вещества <i>Hydrophilic substances</i>	AUC/MIC	↑Vd, переменный почечный клиренс / повышенный почечный клиренс <i>↑Vd, variable renal clearance / augmented renal clearance</i>	Риск недостаточной экспозиции при низком значении AUC/MIC и нефротоксичности при избыточной экспозиции <i>Risk of insufficient exposure at low AUC/MIC values and nephrotoxicity at excessive exposure</i>	Для достижения AUC ₂₄ /MIC≥400 может потребоваться более высокая или частая дозировка [26, 27]. AUC-ориентированный ТЛМ ванкомицина и индивидуализированные режимы дозирования [30] <i>Higher or more frequent dosing may be required to achieve an AUC₂₄/MIC≥400 [26, 27]. AUC-guided TDM of vancomycin and individualized dosing regimens [30]</i>
Фторхинолоны <i>Fluoroquinolones</i>	Липофильные вещества <i>Lipophilic substances</i>	C _{max} /MIC AUC/MIC	↑Vd, переменность почечного клиренса <i>↑Vd, variable renal clearance</i>	Возможное снижение AUC и недостижение ФК/ФД целевых значений <i>Potential reduction in AUC and failure to achieve the PK/PD targets</i>	Индивидуальные режимы дозирования с учетом функции почек <i>Individualized dosing regimens based on renal function</i> [10, 22, 27]
Макролиды <i>Macrolides</i>	Липофильные вещества <i>Lipophilic substances</i>	AUC/MIC	Ингибирование CYP3A4, изменение печеночного метаболизма <i>CYP3A4 inhibition and altered hepatic metabolism</i>	Риск лекарственных взаимодействий с иммуносупрессантами <i>Risk of drug-drug interactions with immunosuppressants</i>	Избегать / рекомендуется снижение дозы иммуносупрессантов и ТЛМ их концентрации <i>Avoid or consider reducing immunosuppressant doses; TDM of immunosuppressant concentrations</i> [10, 22]

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Класс препарата <i>Drug class</i>	Физико-химическая характеристика <i>Physicochemical characteristic</i>	Основной ФК/ФД индекс <i>Primary PK/PD index</i>	Основные изменения после трансплантации <i>Main posttransplant changes</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>	Стратегия <i>Strategy</i>
Оксазолидиноны (линезолид) <i>Oxazolidinones (linezolid)</i>	Липофильные вещества <i>Lipophilic substances</i>	AUC/MIC	Вариабельность клиренса <i>Variable clearance</i>	Риск избыточной экспозиции и тромбоцитопении (AUC $\geq$ 291,7 мг/л $\times$ ч) <i>Risk of excessive exposure and thrombocytopenia (AUC$\geq$291.7 mg/L$\times$h)</i>	AUC-ориентированный ТЛМ <i>AUC-guided TDM</i> [32]

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ФК/ФД — фармакокинетика/фармакодинамика; fT>MIC — время поддержания концентрации препарата выше минимальной подавляющей концентрации; MIC — минимальная подавляющая концентрация; Vd — объем распределения; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг; C_{max} — максимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови после внутрисосудистого введения; AUC — площадь под кинетической кривой плазменной концентрации лекарственного средства; CYP3A4 — цитохром P450 3A4.

Note. PK/PD, pharmacokinetics/pharmacodynamics; fT>MIC, time during which the drug concentration remains above the minimum inhibitory concentration; MIC, minimum inhibitory concentration; Vd, volume of distribution; TDM, therapeutic drug monitoring; C_{max}, maximum plasma drug concentration after extravascular administration; AUC, area under the plasma drug concentration-time curve; CYP3A4, cytochrome P450 3A4.

что обеспечивает повторное всасывание препарата и формирует энтеропатическую рециркуляцию. Метронидазол и фторхинолоны могут нарушать данный процесс, снижая реабсорбцию микофеноловой кислоты и, соответственно, ее системную экспозицию [38]. Однако корреляция между концентрациями микофеноловой кислоты и AUC с клиническими исходами недостаточно изучена, поэтому вопрос изменения режима дозирования метронидазола и фторхинолонов остается дискуссионным [38].

Азатиоприн метаболизируется преимущественно в системе тиопуринового обмена, поэтому взаимодействия, опосредованные системой цитохрома, для него менее характерны. Однако сочетание с миелосупрессивными препаратами может усиливать угнетение костномозгового кроветворения. В частности, совместное назначение линезолида и азатиоприна потенциально повышает риск лейкопении и тромбоцитопении, что требует контроля показателей периферической крови [22, 23].

Глюкокортикостероиды. Глюкокортикостероиды индуцируют экспрессию Р-гликопротеина, а также ферментов CYP3A, ответственных за метаболизм большинства лекарственных средств [39]. Преднизон является пролекарством, которое после метаболизма первого прохождения в печени превращается в активный преднизолон,

тогда как метилпреднизолон является фармакологически активным соединением и в большей степени подвержен фармакокинетическим взаимодействиям [38].

Эритромицин и кларитромицин могут снижать метаболизм кортикостероидов и повышать их системную экспозицию [38]. Азитромицин значительно реже вызывает клинически значимые фармакокинетические взаимодействия с глюкокортикостероидами (табл. S1, размещена на сайте журнала¹).

Базиликсимаб. Препарат представляет собой химерное моноклональное антитело, блокирует рецепторы интерлейкина-2 (CD25) на активированных Т-лимфоцитах, предотвращая отторжение трансплантата [33]. Базиликсимаб не является субстратом ферментов системы цитохрома P450 или транспортных белков и подвергается катаболизму в общих путях деградации белков. Межлекарственные взаимодействия базиликсимаба с антибактериальными препаратами маловероятны [34].

β-лактамы антибиотиков. β-лактамы антибиотиков, включая традиционные препараты и новые ингибиторозащищенные комбинации, характеризуются минимальным потенциалом фармакокинетического взаимодействия с иммуносупрессивной терапией, поскольку практически не участвуют в метаболизме системой

¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-586-tabl>

цитохрома P450 и не оказывают клинически значимого влияния на активность Р-гликопротеина [28]. Однако для отдельных представителей группы описаны потенциальные механизмы межлекарственных взаимодействий. Для цефидерокола в лабораторных условиях показана способность активировать CYP3A4 через ядерный рецептор PXR, что потенциально может снижать экспозицию препаратов – субстратов CYP3A4, но клиническое значение данного механизма остается недостаточно изученным [39].

У реципиентов трансплантата следует учитывать возможность косвенных взаимодействий, связанных с изменением почечной функции или сопутствующей нефротоксичностью, особенно при одновременном применении нефротоксичных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина. Необходим мониторинг функции почек для коррекции доз иммунодепрессантов [8, 29, 39].

Безопасность антибактериальной терапии

Антибактериальная терапия применяется у большинства реципиентов трансплантата печени. По данным австралийского наблюдательного исследования, 82,9% реципиентов получали как минимум один препарат в течение первого года после трансплантации, медианная суммарная продолжительность приема составила 13 сут [18]. Ее применение сопряжено с повышенным риском нежелательных реакций, наиболее значимыми из которых являются гепатотоксичность, нефротоксичность и системные нежелательные реакции [18, 40].

Гепатотоксичность. Лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) после трансплантации печени встречается у 1,7% реципиентов, при этом антибактериальные препараты являются ведущей причиной, составляя до 48% случаев [41]. Доказательств повышенной восприимчивости реципиентов трансплантата печени к ЛИПП по сравнению с общей популяцией нет, однако риск возрастает в раннем посттрансплантационном периоде вследствие полипрагмазии, применения иммунодепрессантов, наличия сопутствующих вирусных гепатитов В или С, транзиторных нарушений функции печени и почек [40].

Наиболее выраженный гепатотоксический потенциал имеет препарат амоксициллин+клавулановая кислота», признанный наиболее частой причиной идиосинкразического ЛИПП и вызывающий преимущественно смешанное

или холестатическое поражение [42]. Холестатическое поражение также характерно для тигециклина, сульфаниламидов и макролидов, тогда как рифампицин и фторхинолоны чаще ассоциируются с гепатоцеллюлярным повреждением [41]. Дифференциальная диагностика между ЛИПП и острым клеточным отторжением трансплантата затруднена, поскольку оба состояния могут проявляться сходными цитолитическими или холестатическими синдромами [41].

Новые ингибиторозащитные β-лактамы характеризуются более благоприятным профилем печеночной безопасности. Так, для препарата цефтазидим+авибактам к 2021 г. в базе данных Livertox не было зарегистрировано случаев индуцированной гепатотоксичности [8].

Нефротоксичность. Нефротоксичность является одним из наиболее значимых осложнений антибактериальной терапии у реципиентов печени. Риск возрастает при сочетании антибактериальных и иммуносупрессивных препаратов, прежде всего ингибиторов кальциневрина. Наибольшим нефротоксическим потенциалом обладают аминогликозиды и ванкомицин, причем нефротоксичность аминогликозидов усиливается при совместном применении с циклоспорином или такролимусом [22, 43].

Для ванкомицина риск развития острого повреждения почек (ОПП) имеет дозозависимый характер: концентрация в сыворотке крови ≥ 15 мг/л ассоциирована с увеличением нефротоксичности в 2,1 раза, ≥ 20 мг/л – в 2,84 раза. Сопутствующее применение любого нефротоксичного препарата увеличивает вероятность ванкомицин-ассоциированного ОПП на 74% [44].

β-лактамы антибиотиков в целом обладают более благоприятным профилем почечной безопасности, однако при передозировке на фоне сниженной скорости клубочковой фильтрации могут вызывать лекарственно-индуцированный интерстициальный нефрит [45]. Для новых β-лактамов опубликованные данные свидетельствуют скорее о низком собственном нефротоксическом потенциале [8, 28]. Клиническую настороженность должна вызывать комбинация ванкомицина с пиперациллином/тазобактамом. Применение данного сочетания по сравнению с ванкомицином в комбинации с меропенемом ассоциировано с двукратным повышением риска развития ОПП [46].

Системные нежелательные реакции. Одним из наиболее изученных осложнений является линезолид-индуцированная тромбоцитопения, частота которой варьирует от 7,5 до 64,7% [32,

47, 48]. Критическим порогом ее у реципиентов печени является уровень системной экспозиции $AUC_{24ч}$ 291,7 мг/л×ч при длительности терапии 10–14 сут [32]. Риск миелосупрессии возрастает при сочетании линезолида с микофенолатом мофетилом или азатиоприном, что требует регулярного контроля показателей периферической крови [23].

Неврологические осложнения ассоциированы с применением β -лактамов антибиотиков и проявляются энцефалопатией, спутанностью сознания, миоклонусом и судорожным синдромом преимущественно у пациентов с почечной недостаточностью, сепсисом или нарушением функции печени. Частота β -лактамов-индуцированной нейротоксичности у пациентов в критическом состоянии достигает 10–15% и ассоциируется с повышенными концентрациями препаратов в плазме крови [48, 49]. При использовании новых ингибиторозащитных β -лактамов частота неврологических нежелательных реакций может достигать 10–14% [50].

Экспозиция антианаэробных препаратов (карбапенемы, пиперациллин/тазобактам и меропенидазол) более 14 сут в периоперационном периоде ассоциируется со снижением одной-летней выживаемости трансплантата и увеличением риска острого отторжения. Вероятным механизмом является нарушение кишечной микрофлоры и иммунной регуляции [18].

Терапевтический лекарственный мониторинг

В настоящее время данные о применении ТЛМ антибактериальных препаратов у данной когорты пациентов остаются ограниченными. Для β -лактамов основным ФК/ФД-показателем эффективности является $\%fT > MIC$. При непрерывных инфузиях оптимальной ФК/ФД-целью считается поддержание равновесной свободной концентрации (C_{ss}) на уровне, превышающем MIC как минимум в 4 раза ($fC_{ss}/MIC > 4$), что эквивалентно показателю $100\% fT > 4 \times MIC$ [28, 29, 51]. Для ванкомицина предпочтительной целью у взрослых пациентов является отношение $AUC_{24}/MIC \geq 400$. Несмотря на ограниченность данных у детей, достижение отношения $AUC_{24}/MIC \geq 400$ также рекомендуется в педиатрической популяции. Согласно рекомендациям по ТЛМ ванкомицина при серьезных MRSA-инфекциях у взрослых и детей, целевой диапазон отношения AUC_{24}/MIC составляет 400–600, при этом точность концентрации зависит от лабораторного метода [26, 30, 52].

Для линезолида у реципиентов печени значение $AUC_{ss,24h} \geq 291,7$ мг/л×ч ассоциировалось с повышенным риском тромбоцитопении, особенно при продолжительности терапии более 10 сут. При невозможности расчета AUC в рамках ТЛМ может использоваться C_{min} с целевым диапазоном 2–7 мг/л; превышение этого уровня сопровождается повышением риска тромбоцитопении [32, 48, 51]. Для аминогликозидов при применении высоких разовых доз с увеличенным интервалом введения предпочтителен AUC -ориентированный ТЛМ с определением концентрации препарата как минимум в двух временных точках; целевой диапазон AUC составляет 80–120 мг/л×ч. Традиционной целью остается достижение отношения $C_{max} \geq (8-10) \times MIC$ [51]. В то же время доступные исследования имеют наблюдательный характер и выполнены на ограниченных выборках, что подчеркивает необходимость дальнейших проспективных исследований для оценки влияния ТЛМ на клинические исходы [26, 28–30, 48, 52].

Ограничения исследования

Настоящий обзор имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Большинство доступных исследований по фармакокинетике, фармакодинамике и ТЛМ антибактериальных препаратов у реципиентов печени носят наблюдательный характер и выполнены на малых выборках. Дефицит крупных проспективных исследований не позволяет однозначно доказать влияние ТЛМ на клинические исходы (летальность, частоту отторжения трансплантата, токсические реакции). Клиническое значение некоторых потенциальных межлекарственных взаимодействий (например, способность цефидерокола активировать CYP3A4) или корреляция между экспозицией микофеноловой кислоты и клиническими исходами при совместном применении с меропенидазолом и фторхинолонами остаются недостаточно изученными и дискуссионными. Также отсутствуют убедительные доказательства повышенной восприимчивости именно реципиентов трансплантата печени к ЛПП по сравнению с общей популяцией.

Особенности фармакокинетики антибактериальных препаратов у реципиентов печени в литературе на русском языке освещены недостаточно, поэтому выводы обзора опираются преимущественно на зарубежные данные, которые не всегда учитывают локальную структуру резистентности и доступность методов ТЛМ в российской практике.

Выявленные ограничения подчеркивают необходимость персонализированного подхода и проведения дальнейших проспективных многоцентровых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение антибактериальных препаратов у реципиентов трансплантата печени характеризуется выраженной фармакокинетической и фармакодинамической вариабельностью, обусловленной изменениями функции печени и почек, системным воспалением, гипоальбуминемией и перегрузкой жидкостью. Поэтому стандартные режимы дозирования не всегда обеспечивают достижение целевых ФК/ФД-параметров и могут приводить как к недостаточной эффективности терапии, так и к развитию токсических реакций.

Межлекарственные взаимодействия между антибактериальными препаратами и иммуносупрессивными препаратами, прежде всего ингибиторами кальциневрина и ингибиторами mTOR, могут изменять их экспозицию, повышая риск токсичности или отторжения трансплантата.

Наиболее клинически значимыми осложнениями являются ЛИПП, нефротоксичность, а также гематологические и неврологические нежелательные реакции, риск которых возрастает при сочетанном применении нефротоксичных препаратов, высокой экспозиции антибактериальных препаратов и почечной дисфункции.

Для минимизации рисков антибактериальной терапии необходим персонализированный подход, включающий внедрение программ ТЛМ при назначении β -лактамов, антибиотиков, ванкомицина, линезолида и аминогликозидов.

Литература / References

1. Agostini C, Buccianti S, Rinaldi M, et al. Complications in post-liver transplant patients. *J Clin Med*. 2023;12(19):6173. <https://doi.org/10.3390/jcm12196173>
2. Martin-Mateos R, Martínez-Arenas L, Carvalho-Gomes Á, et al. Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: Prevalence, impact, and risk factors. *J Hepatol*. 2024;80(6):904–12. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.02.023>
3. Боровик ВВ, Тилеуберганов ИИ, Полухина ОВ, Гранов ДА. Инфекционные осложнения как факторы прогноза негативных результатов трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023;28(3):21–30. Borovik VV, Tileubergenov II, Polukhina OV, Granov DA. Infectious complications as prognostic factors for negative outcomes of liver transplantation. *Annals of HPB Surgery*. 2023;28(3):21–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-3-21-30>
4. Taddei R, Riccardi N, Tiseo G, et al. Early intra-abdominal bacterial infections after orthotopic liver transplantation: A narrative review for clinicians. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(8):1316. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081316>
5. Leibovici-Weissman Y, Anchel N, Neshet E, et al. Early post-liver transplantation infections and their effect on long-term survival. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13673. <https://doi.org/10.1111/tid.13673>
6. Guo J, Su Z, Zhong J, et al. Early bacterial pathogen distribution and risk factors for infections after liver transplantation: retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2025;156:107907. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.107907>
7. Buzincu I, Blaj M, Buzincu EI, et al. Early bacterial infections after liver transplantation: Risk factors, microbiological spectrum, and outcomes in an Eastern European cohort. *Germes*. 2025;15(4):5. <https://doi.org/10.3390/germes15040005>
8. Lombardi A, Alagna L, Palomba E, et al. New antibiotics against multidrug-resistant gram-negative bacteria in liver transplantation: Clinical perspectives, toxicity, and PK/PD properties. *Transpl Int*. 2024;37:11692. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.11692>
9. Hao Q, Wang H, Zhang Q, et al. Risk factors for multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation. *Ann Transplant*. 2025;30:e949047. <https://doi.org/10.12659/AOT.949047>
10. Morales Junior R, Telles JP, Kwiatkowski SYC, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antibiotics and antifungals in liver transplantation recipients. *Liver Transpl*. 2023;29(1):91–102. <https://doi.org/10.1002/lt.26517>
11. Liu H, Man K. New insights in mechanisms and therapeutics for short- and long-term impacts of hepatic ischemia reperfusion injury post liver transplantation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8210. <https://doi.org/10.3390/ijms22158210>
12. Chiu KW, Nakano T, Chen KD, et al. Cytochrome P450 in living donor liver transplantation. *J Biomed Sci*. 2015;22(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0140-4>
13. Rampes S, Ma D. Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: Mechanisms and protective strategies. *J Biomed Res*. 2019;33(6):395–419. <https://doi.org/10.7555/JBR.33.20190016>
14. Li M, Zhao Y, Humar A, et al. Pharmacokinetics of drugs in adult living donor liver transplant patients: Regulatory factors and observations based on studies in animals and humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(3):231–43. <https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1139575>
15. El Hajj Abdallah Y, Chahal S, Jamali F, et al. Drug-disease interaction: Clinical consequences of inflammation on drug action and disposition. *J Pharm Pharm Sci*. 2023;26:11137. <https://doi.org/10.3389/jpps.2023.11137>
16. Сушков АИ, Рудаков ВС, Попов МВ и др. Функция почек у реципиентов печени: углубленный анализ данных Локального научного регистра трансплантаций Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна. *Трансплантология*. 2025;17(2):138–56. Sushkov AI, Rudakov VS, Popov MV, et al. Renal function in liver recipients: In-depth analysis of data from the Local Scientific Transplant Registry of the Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. *Transplantologia. Russian Journal of Transplantation*. 2025;17(2):138–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-2-138-156>
17. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: “Enough but not too much”. *J Intensive Care Med*. 2016;31(3):164–76. <https://doi.org/10.1177/0885066614555490>
18. Smibert OC, Vogrin S, Sinclair M, et al. Antibiotic exposure and risk of allograft rejection and survival after liver transplant: An observational cohort study from a tertiary referral centre. *Transpl Infect Dis*. 2025;27(3):e70026. <https://doi.org/10.1111/tid.70026>
19. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc*. 2015;16(2):147–53. <https://doi.org/10.1177/1751143714564816>
20. Amaral B, Vicente M, Pereira CSM, et al. Approach to the liver transplant early postoperative period: An institutional standpoint. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(4):561–70. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190076>

21. Bratlid D, Bergan T. Displacement of albumin-bound antimicrobial agents by bilirubin. *Pharmacology*. 1976;14(5):464–72. <https://doi.org/10.1159/000136629>
22. Bhagat V, Pandit RA, Ambapurkar S, Sengar M, et al. Drug interactions between antimicrobial and immunosuppressive agents in solid organ transplant recipients. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(1):67–76. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23439>
23. Sparkes T, Lemonovich TL, AST Infectious Diseases Community of Practice. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13510. <https://doi.org/10.1111/ctr.13510>
24. Magro B, Tacelli M, Mazzola A, et al. Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(1):76–92. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.09.01>
25. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99–110. <https://doi.org/10.2165/11539220-000000000-00000>
26. Shoji K, Saito J, Nakagawa H, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in pediatric liver transplant recipients. *Microbiol Spectr*. 2021;9(2):e0046021. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00460-21>
27. Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care*. 2018;22(1):233. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2155-1>
28. Gatti M, Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic issues for optimizing treatment with beta-lactams of Gram-negative infections in critically ill orthotopic liver transplant recipients: A comprehensive review. *Front Antibiot*. 2024;3:1426753. <https://doi.org/10.3389/frabi.2024.1426753>
29. Gatti M, Rinaldi M, Laici C, et al. Role of a real-time TDM-based expert clinical pharmacological advice program in optimizing early pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of continuous infusion beta-lactams among orthotopic liver transplant recipients with Gram-negative infections. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(11):1599. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111599>
30. Azadi SA, Jalali SS, Mohammadi-Samani S, et al. Therapeutic vancomycin monitoring: A comparative analysis of high-performance liquid chromatography and chemiluminescent microparticle immunoassay methods in liver transplant recipients. *Front Pharmacol*. 2025;16:1516339. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1516339>
31. Heffernan AJ, Lim SMS, Lipman J, Roberts JA. A personalised approach to antibiotic pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021;40(6):100970. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100970>
32. Shi X, Yang W, Zhao F, et al. Population pharmacokinetics and thrombocytopenia risk assessment of linezolid in liver transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2025;80(7):1915–25. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf147>
33. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024;81(6):1040–86. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
34. Monostory K. Metabolic drug interactions with immunosuppressants. In: Tsoulfas G, ed. *Organ donation and transplantation – Current status and future challenges*. London: IntechOpen; 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.74524>
35. Wolf U. A drug safety briefing (II) in transplantation from real-world individual pharmacotherapy management to prevent patient and graft from polypharmacy risks at the very earliest stage. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(3):294. <https://doi.org/10.3390/ph17030294>
36. Page RL, Ruscin JM, Fish D, LaPointe M. Possible interaction between intravenous azithromycin and oral cyclosporine. *Pharmacotherapy*. 2001;21(11):1436–43. <https://doi.org/10.1592/phco.21.17.1436.34434>
37. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, et al. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: A systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams. *Pharmaceutics*. 2011;3(4):865–913. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3040865>
38. Van Matre ET, Satyanarayana G, Page RL, et al. Pharmacokinetic drug–drug interactions between immunosuppressant and anti-infective agents: Antimetabolites and corticosteroids. *Ann Transplant*. 2018;23:66–74. <https://doi.org/10.12659/aot.906164>
39. Rodríguez AT, Font I, Barceló A, Barrantes González M, et al. Clinically important pharmacokinetic drug–drug interactions with antibacterial agents. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(4):299–322. <https://doi.org/10.37201/req/037.2024>
40. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, García-Cortés M, et al. Drug-induced liver injury after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2020;26(9):1167–76. <https://doi.org/10.1002/lt.25804>
41. Sembera S, Lammert C, Talwalkar JA, et al. Frequency, clinical presentation, and outcomes of drug-induced liver injury after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(7):803–10. <https://doi.org/10.1002/lt.23424>
42. Ma J, Björnsson ES, Chalasani N. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals and their safe use in hepatic impairment. *Semin Liver Dis*. 2024;44(2):239–57. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1787062>
43. Termeer A, Hoitsma AJ, Koene RA. Severe nephrotoxicity caused by the combined use of gentamicin and cyclosporine in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1986;42(2):220–1. PMID: 3526659
44. Kim JY, Yee J, Yoon HY, et al. Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(9):3977–89. <https://doi.org/10.1111/bcp.15429>
45. Roger C, Louart B. Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: An underestimated collateral damage? *Microorganisms*. 2021;9(7):1505. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071505>
46. Alshehri AM, Al Yami MS, Aldairem A, et al. Evaluating the risk of acute kidney injury and mortality associated with concomitant use of vancomycin with piperacillin/tazobactam or meropenem in critically ill and non-critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10227-0>
47. Wei R, Li K, Wang H, Zhang Y. Using machine learning to predict linezolid-associated thrombocytopenia. *Infect Drug Resist*. 2025;18:2653–61. <https://doi.org/10.2147/IDR.S479658>
48. Matsumoto K, Shigemitsu A, Takeshita A, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: A dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(3):242–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.05.010>
49. Beumier M, Casu GS, Hites M, et al. Elevated β -lactam concentrations are associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(5):497–506. PMID: 25220556
50. Gatti M, Raschi E, De Ponti F. Serious adverse events with novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations: A large-scale pharmacovigilance analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(6):1169–76. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04149-3>
51. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: A Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1127–53. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>
52. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835–64. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>

Дополнительная информация. Таблица S1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-586-tabl>

Supplementary information. Table S1 is available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-586-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Исакова А.А.* — работа с источниками литературы, написание текста рукописи; *Алиханов Р.Б., Гасиева О.Ю., Матвеева Ю.А.* — участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Лазарева Н.Б.* — концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Anastasia A. Isakova* performed the literature review and drafted the manuscript. *Ruslan B. Alikhanov, Olga Yu. Gasieva, and Julia A. Matveeva* participated in formulating the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication. *Natalia B. Lazareva* conceptualized the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used in preparing this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Исакова Анастасия Александровна / Anastasia A. Isakova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3617-5688>

Алиханов Руслан Богданович, д-р мед. наук / Ruslan B. Alikhanov, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>

Гасиева Ольга Юрьевна / Olga Yu. Gasieva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8881-0499>

Матвеева Юлия Александровна / Julia A. Matveeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0484-189X>

Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, доцент / Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

Поступила 06.06.2026

После доработки 22.07.2026

Принята к публикации 16.09.2026

Online first 07.10.2026

Received June 6, 2026

Revised July 22, 2026

Accepted September 16, 2026

Online first October 7, 2026