

## Дозирование антибиотиков при ожирении: размер имеет значение?

Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева  
Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, антибиотики, фармакокинетика, дозирование.

В настоящее время в развитых странах ожирением страдают от 15 до 50% населения. Пациенты с ожирением имеют более высокий риск возникновения инфекций, у них чаще развиваются инфекционные осложнения после хирургических вмешательств и выше уровень летальности. Назначение антимикробной терапии пациентам, страдающим ожирением, представляет собой сложную задачу, что связано с изменением фармакокинетики антибактериальных препаратов у такого рода больных. К сожалению, несмотря на значимость проблемы дозирования антибиотиков у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, исследований в этой области клинической фармакологии проведено немного. В данном обзоре обобщены имеющиеся на настоящий момент исследования и публикации, посвященные подходам к дозированию антибиотиков у пациентов с ожирением.

## Antibiotic dosing in obesity: size does matter?

Andreeva I.V., Stetsiouk O.U., Kozlov R.S.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Irina V. Andreeva  
E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: overweight, obesity, antibiotics, pharmacokinetics, dosing.

Currently, from 15 to 50% of the population in the developed countries has obesity. Overall, patients with obesity have a higher risk of infection; they are more likely to develop infectious complications after surgical interventions and have a higher mortality rate. Administration of antimicrobial therapy to obese patients is difficult due to changes in pharmacokinetics of antibiotics in such patients. Despite the importance of antibiotic dosing in patients with overweight and obesity, there is a lack of research in this area of clinical pharmacology. This review summarizes the currently available studies and literature data on approaches to antibiotic dosing in obese patients.

### Введение

Ожирение является растущей проблемой во всем мире. XXI век уже рассматривается как эпоха глобальной эпидемии ожирения и сахарного диабета. Если в 1980 г. в мире избыточным весом и ожирением страдали 857 млн. человек, то к 2013 г. их количество увеличилось в 2,5 раза (до 2,1 млрд. человек) [1]. Доля взрослых с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> выросла за период с 1980 г. по 2013 г. с 28,8% до 36,9% у мужчин и с 29,8% до 38,0% у женщин [1]. В настоящее время 68% взрослого населения США имеют избыточный вес (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), из них 35% страдают ожирением и у 6% ИМТ превышает 40 кг/м<sup>2</sup> (морбидное ожирение) [2, 3]. За период с 2000 по 2005 г. доля пациентов с ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> увеличилась на 24%, с ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup> – на 52% и с ИМТ  $>50$  кг/м<sup>2</sup> – на 75% [4]. Россия занимает 4 место в мире по количеству людей с ожирением – каждый 4 россиянин трудоспособного возраста страдает ожирением [1]. По данным 2013 г., распространенность ожирения в России составила 28,5% среди женщин и 15% у мужчин [1]. По расчетам ВОЗ, к 2030 г. 51% мирового населения будет страдать ожирением, а 11% – морбидной формой ожирения [2, 5].

Пациенты с ожирением имеют более высокий риск возникновения инфекций, и в целом, у них чаще развиваются инфекционные осложнения после хирургических вмешательств и выше уровень летальности [6, 7].

Назначение антимикробной терапии (АМТ) пациентам, страдающим ожирением, представляет собой сложную задачу, что связано, прежде всего, с изменением у такого рода больных фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) параметров антибактериальных препаратов (АБП) [8]. Следует отметить, что традиционно ФК параметры, как антибиотиков, так и других лекарственных препаратов, оцениваются у лиц с т.н. «нормальной массой тела», т.е. примерно 70 кг [9]. Врачи привыкли к необходимости коррекции дозы ряда препаратов при нарушении функции почек (на основании клиренса креатинина), а ожирение как фактор, который требует пересмотра дозы, обычно не учитывается, и повсеместно используются «стандартные» дозы АБП [9].

По данным крупного международного когортного исследования у взрослых пациентов с септическим шоком оказалось, что суточные дозы наиболее часто используемых АБП не раз-

личались у пациентов с разными значениями ИМТ [10]. Это означает, что у пациентов с ожирением использовались более низкие дозы препаратов при расчете на килограмм массы тела (даже после коррекции дозы по клиренсу креатинина) по сравнению с лицами с нормальным значением ИМТ [10].

В США имеются рекомендации по коррекции доз антибиотиков у пациентов с ожирением, но используются они практически врачами нечасто [11]. Так, по данным ретроспективного исследования, в котором были проанализированы 1910 назначений 3-х АБП (цефепима, цефазолина и ципрофлоксацина) у пациентов с массой тела >100 кг или ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup>, обратившихся в отделения неотложной помощи, оказалось, что рекомендуемые дозы у таких больных соблюдались только в 8%, 3% и 1,2% назначений каждого АБП соответственно [11].

Следует подчеркнуть, что использование недостаточных доз АБП является фактором риска неэффективности лечения [6]. При анализе назначений АБП (амоксциллина, ципрофлоксацина, феноксиметилпенициллина, ко-тримоксазола и кларитромицина) в амбулаторных условиях по различным показаниям, включая инфекции нижних дыхательных путей (n=6179), оказалось, что ожирение является значимым предиктором неэффективности АМТ, а именно, повторного назначения антибиотика или госпитализации по поводу инфекции в течение 30 дней после первоначального применения АБП (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,26, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-1,52) [12]. При неэффективности АМТ вследствие применения недостаточных доз антибиотика может возникнуть необходимость в нерациональной смене АБП на препарат с более широким спектром активности. Также при использовании антибиотиков в недостаточной дозе повышается риск развития резистентности у микроорганизмов и последующего ее распространения в популяции, что в итоге становится глобальной экологической проблемой [6].

К сожалению, несмотря на значимость проблемы дозирования АБП у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, исследований в этой области клинической фармакологии проведено немного. В данном обзоре мы постараемся макси-

**Таблица 1.** Международная классификация дефицита массы тела, избыточного веса и ожирения в соответствии с ИМТ [13, 14]

Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	Классификация
<18,5	Дефицит массы тела
18,5-24,9	Нормальная масса тела
25-29,9	Избыточный вес
30-34,9	Ожирение I степени
35-39,9	Ожирение II степени
>40-49,9	Ожирение III степени (морбидное ожирение)
≥50	Сверхожирение

мально проанализировать имеющиеся на настоящий момент исследования и публикации, посвященные подходам к дозированию АБП у пациентов с ожирением.

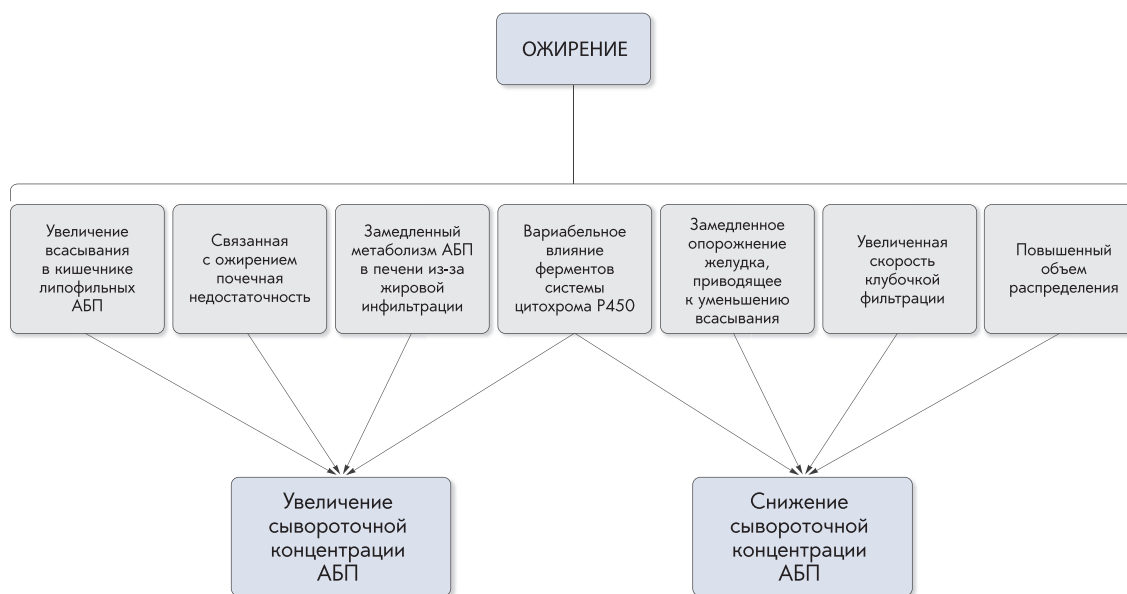
### Определения

Согласно определению ВОЗ, ожирение – это патологическое состояние, характеризующееся избытком массы тела за счет избыточного отложения жира в организме.

Ожирение приводит к существенным изменениям функционирования целого ряда органов и систем организма, что значительно влияет на ФК параметры многих АБП. Основные изменения представлены на рисунке 1 и обсуждены ниже.

### Всасывание

Полагают, что ожирение значимо не влияет на всасывание АБП [16]. Однако в ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с ожирением может возникать замедление опорожнения желудка, что приводит к уменьшению всасывания антибиотика и снижению его концентрации в плазме [17]. Как результат большего потребления жирной пищи может увеличиваться всасывание липофильных антибиотиков [17].



**Рисунок 1.** Механизмы изменения ФК параметров АБП при ожирении [15]

## Распределение

Объём распределения ( $V_d$ ) – это гипотетический объём жидкости, необходимый для равномерного распределения введённой дозы лекарственного препарата в концентрации, равной его концентрации в сыворотке крови. Объём распределения рассчитывается как соотношение введённой дозы антибиотика и его плазменной концентрации. Более высокое значение показателя  $V_d$  свидетельствует о том, что препарат интенсивно распределяется в тканях, а низкое значение  $V_d$  – о том, что препарат концентрируется в плазме. На объём распределения влияют свойства препарата, такие как липофильность, гидрофильность, степень связывания с белками плазмы и молекулярная масса. Для липофильных АБП, которые легко проникают через тканевые барьеры, в целом, характерны высокие значения  $V_d$ , в то время как гидрофильные АБП характеризуются более низкими значениями  $V_d$  [17]. При ожирении увеличивается  $V_d$  как гидрофильных, так и (особенно) липофильных антибиотиков из-за увеличенной безжировой массы тела и жировой ткани, что приводит к более низким (по сравнению с ожидаемыми) концентрациям антибиотиков в плазме. Заслуживает внимание тот факт, что  $V_d$  может в последующем увеличиваться при критических заболеваниях, особенно при назначении гидрофильных антибиотиков из-за повышенной проницаемости капилляров и проводимой инфузионной терапии [18]. Принимая во внимание другие свойства антибиотиков и клиническую картину инфекционного заболевания, в целом рекомендуется использовать фактическую массу тела для дозирования липофильных антибиотиков и идеальную (или скорректированную) массу тела для дозирования гидрофильных антибиотиков.

## Метаболизм

Лекарственный метаболизм в подавляющем большинстве случаев происходит в печени путем реакций фазы I (несинтетические реакции – окисление, восстановление и гидролиз) и реакций фазы II (конъюгация или синтетические реакции) [9]. Метаболические реакции фазы I, в основном, протекают с вовлечением ферментов системы цитохрома P450. При избыточном весе жировая инфильтрация печени может приводить к нарушению функции печени. Следует отметить, что влияние жировой дистрофии печени на систему цитохрома P450 вариabельно: так, уровни определенных ферментов данной системы повышаются, а других – уменьшаются или не изменяются [17]. У пациентов с ожирением также может отмечаться более высокий абсолютный клиренс определенных АБП за счет изменения метаболических реакций фазы II в сравнении с лицами с нормальной массой тела [19].

Однако пока это лишь теоретические данные, и следует отметить, что до настоящего времени влияние ожирения на метаболизм АБП в печени в рамках экспериментальных исследований практически не изучалось.

## Почечный клиренс

Почечный клиренс – это объём плазмы, который очищается от лекарственного вещества за единицу времени. Как правило, у пациентов с ожирением увеличивается клиренс АБП из системного кровотока в связи с увеличенной массой почек (увеличение массы тела в 2 раза приводит к увеличению массы почек на 64%) и повышенной клубочковой фильтрацией [20].

Данный факт может стать более значимым при критических заболеваниях вследствие развития синдрома системного воспалительного ответа, проводимой интенсивной инфузионной терапии и применения вазоактивных препаратов [21].

По данным проспективного наблюдательного исследования у пациентов ( $n=128$ ), находившихся в ОРИТ хирургического и общего профиля и получавших антибиотики, увеличенный почечный клиренс (клиренс креатинина  $>130$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>), имел место у 51,6% пациентов и приводил к более высоким показателям неэффективности лечения (27,3 vs 12,9%,  $p=0,04$ ) [21].

В то же время у пациентов с ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией или диабетической нефропатией может отмечаться и снижение почечного клиренса АБП. Таким образом, при дозировании антибиотика у пациентов с ожирением следует принимать во внимание возможную вариabельность функции почек.

В настоящее время для расчёта скорости клубочковой фильтрации чаще всего используется формула Кокрофта-Голта, и коррекция дозы большинства препаратов у пациентов с нарушенной функцией почек проводится именно с помощью этой формулы [22]. Однако необходимо учитывать, что формула Кокрофта-Голта была выведена при оценке функции почек у мужчин со средней массой тела 72 кг [23].

По данным ряда исследований было показано, что предлагаемые формулы для расчёта скорости клубочковой фильтрации, а именно, формула Кокрофта-Голта, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), недостаточно точно отражают этот показатель у пациентов с ожирением [26].

По данным исследования CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), которое проводилось у пациентов с хронической почечной недостаточностью, оказалось, что при расчёте скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ожирением были получены менее точные данные, чем у пациентов с нормальной массой тела [25]. Авторы рекомендовали при расчёте у пациентов с избыточной массой тела использовать идеальную массу тела, однако данный подход сегодня уже не применим. Winter M.A. и соавт. рекомендуют использовать для расчёта скорости клубочковой фильтрации истинную массу тела у пациентов с дефицитом веса, идеальную массу тела у пациентов с нормальным весом и скорректированную массу тела (коэффициент коррекции 0,4) у пациентов с избытком массы тела, ожирением или морбидным ожирением [24].

По результатам исследования Anderson A.H. и соавт. (2008) оказалось, что скорость клубочковой фильтрации по 24-часовому клиренсу креатинина (проба Рёберга-Тареева) более информативна, хотя эти данные были получены только на основании проб от 15% пациентов, которые проводили адекватный сбор мочи [25]. В то же время, учитывая неточность рутинно используемых формул для расчёта скорости клубочковой фильтрации у лиц с избыточной массой тела, у пациентов с ожирением и критическими заболеваниями рекомендуется проводить прямое определение клиренса креатинина.

## Фармакодинамические параметры

Большинство антибиотиков можно разделить на две группы:

Антибиотики с эффективностью, зависящей от их концентрации. ФД параметры, используемые для прогнозирования

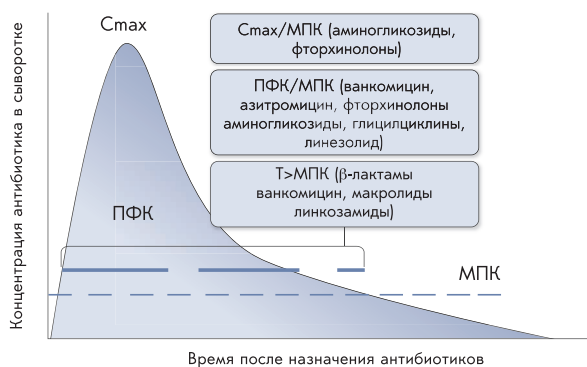


Рисунок 2. Основные ФД параметры АБП

эффективности АБП данной группы: соотношение максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) и минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика в отношении определённого микроорганизма – C<sub>max</sub>/МПК, и соотношение площади под фармакокинетической кривой (ПФК) и МПК – ПФК/МПК. Зависимый от концентрации антибиотический эффект характерен для аминогликозидов, фторхинолонов, тетрациклинов, ванкомицина и азитромицина. Целью режима дозирования этой группы АБП является достижение максимальной концентрации препарата в крови и в очаге инфекции.

Антибиотики, эффективность которых зависит от времени, в течение которого их концентрация превышает МПК (ФД параметр – T>МПК). Зависимый от времени антибиотический эффект отмечается у всех бета-лактамов (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов, монобактамов), макролидов, клиндамицина. При назначении этих препаратов важно добиться максимально длительного сохранения препарата в крови и в очаге инфекции в концентрациях, превышающих МПК возбудителя в 2-4 раза. Повысить эффективность данной группы АБП можно путём увеличения частоты приёма/введения антибиотика или путём использования продлённой инфузии антибиотика.

Соответственно, манипулирование основными ФК параметрами (т.е. изменение дозы антибиотика для препаратов первой группы, и интервалов между приёмами/введениями антибиотика для препаратов второй группы) позволяет оптимизировать эффективность применения АБП [16]. На рисунке 2 показаны основные ФД параметры антибиотиков.

Следует отметить, что при ожирении могут снижаться практически все ФД параметры антибиотика, а именно T>МПК, C<sub>max</sub>/МПК и ПФК/МПК, в основном, из-за нарушения объёма распределения и клиренса АБП [17, 18].

### Подходы к режимам дозирования абп

#### Бета-лактамы

Бета-лактамы – гидрофильные антибиотики, поэтому они недостаточно хорошо распределяются в жировой ткани. Это время-зависимые препараты, поэтому использование недостаточных доз может способствовать созданию концентраций в сыворотке крови ниже МПК, что в итоге приводит к их неэффективности [27]. Несмотря на гидрофильность β-лактамов и указания на возможность дозирования АБП данной группы на идеальную массу тела, у пациентов с ожирением отмечались более низкие концентрации АБП в сыворотке при использовании общепринятых доз β-лактамов [9].

#### Пенициллины, аминопенициллины

Пенициллины являются старейшими из β-лактамов, однако для этой группы антибиотиков меньше всего данных по дозированию у пациентов с ожирением. До настоящего времени исследований по использованию пенициллинов и аминопенициллинов у пациентов с ожирением не проводилось. Данные по антистафилококковому пенициллинам ограничены единственным исследованием, в котором было показано, что Vd нафциллина (американского аналога российского оксациллина) практически в 2 раза выше у пациентов с морбидным ожирением и эндокардитом по сравнению с лицами с нормальной массой тела [28]. Также отмечалось умеренное увеличение клиренса нафциллина, что могло привести к более низким концентрациям в плазме у пациентов с ожирением. Соответственно, у пациентов с ожирением рекомендуется использовать максимально разрешённые FDA дозы нафциллина, а именно, 2 г каждые 4 ч в/в [28].

#### Цефалоспорины

Большинство исследований по оптимизации режимов дозирования цефалоспоринов посвящены использованию данной группы препаратов для антибиотикопрофилактики в хирургии. Несмотря на проведение антибиотикопрофилактики, ожирение остается независимым фактором риска развития инфекции в области хирургического вмешательства [29].

Таблица 2. Характеристики гидрофильных и липофильных АБП, их изменения при ожирении и рекомендации по дозированию

	Гидрофильные АБП	Липофильные АБП
Фармакокинетика	<ul style="list-style-type: none"> <li>В целом имеют меньший объём распределения</li> <li>В основном выводятся с мочой</li> <li>Характерно более низкое проникновение в клетки и ткани</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>В целом имеют большой объём распределения</li> <li>В основном выводятся с желчью</li> <li>Характерно более высокое проникновение в клетки и ткани</li> </ul>
Изменения при ожирении	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ожирение оказывает минимальный эффект на объём распределения АБП</li> <li>Почечный клиренс при ожирении, как правило, увеличивается (за исключением случаев повреждения почек)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ожирение увеличивает объём распределения АБП</li> <li>Ожирение оказывает переменное влияние на клиренс АБП с желчью</li> </ul>
Дозирование при ожирении	На идеальную или скорректированную массу тела	На фактическую массу тела
Примеры АБП	β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) Аминогликозиды Ванкомицин Полимиксины	Фторхинолоны Макролиды Тигециклин

### Цефазолин

В исследовании Forse R.A. и соавт. было установлено, что у пациентов с морбидным ожирением, которым проводилась гастропластика, применение 1 г цефазолина не обеспечивало адекватных тканевых и плазменных концентраций цефазолина по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, которым проводилось аналогичное хирургическое вмешательство [30]. При применении цефазолина в дозе 2 г у пациентов с морбидным ожирением достигаются такие же концентрации в сыворотке крови и жировой ткани, как и при назначении дозы 1 г у пациентов с нормальной массой тела в течение как минимум 4 ч [31]. У пациентов с морбидным ожирением назначение дозы 2 г приводит к достоверному снижению частоты послеоперационных инфекционных осложнений по сравнению с дозой 1 г (5,6% vs 16,5%) [30].

В исследовании Van Kralingen S. и соавт. оценивалось применение цефазолина для периоперационной антибиотикопрофилактики и была установлена прямая корреляция между истинной массой тела и Vd [32]. Это привело к обратной связи между массой тела и плазменными концентрациями цефазолина (свободными и общими). Исследователи полагают, что однократного введения 2 г цефазолина будет достаточно для профилактики инфекций, вызванных метициллинчувствительными штаммами *S. aureus* с МПК<sub>90</sub> ≤1 мг/л. В случае, если у пациента с ожирением необходимо лечение инфекции, цефазолин следует назначать в дозе 2 г каждые 6 ч в/в.

В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2015 г. в *American Journal of Obstetrics & Gynecology* изучались тканевые концентрации цефазолина после назначения профилактической дозы 3 г за 30-60 мин до операции кесарева сечения у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, n=28), и эти данные сравнивались с результатами ранее проведенного когортного исследования у таких же пациенток (n=29), но которые получали 2 г цефазолина [33]. Образцы жировой ткани забирались в момент выполнения разреза кожи и перед наложением швов. Приемлемыми считались концентрации цефазолина ≥8 мкг/г. Увеличение дозы цефазолина повышало вероятность достижения рекомендуемой концентрации. У пациенток с ИМТ 30-40 кг/м<sup>2</sup> средняя концентрация составила 6,5 мкг/г после введения 2 г цефазолина и 22,4 мкг/г после использования дозы 3 г. У пациенток с ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> средняя концентрация составила 4,7 мкг/г и 9,6 мкг/г после введения 2 г и 3 г цефазолина соответственно. При использовании цефазолина в дозе 2 г только у 20% пациенток с ИМТ 30-40 кг/м<sup>2</sup> и ни у одной из пациенток с ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> не было достигнуто концентрации ≥8 мкг/г. При введении дозы 3 г у всех женщин с ИМТ 30-40 кг/м<sup>2</sup> и у 71% пациенток с ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> были достигнуты целевые концентрации. Таким образом, в данном исследовании было продемонстрировано достижение более высоких концентраций цефазолина в жировой ткани после назначения повышенной профилактической дозы антибиотика. Результаты проведенного фармакологического исследования позволяют рекомендовать профилактическое назначение цефазолина в дозе 3 г перед операцией кесарева сечения у женщин с ожирением; у пациенток с нормальной или избыточной массой тела (ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup>) достигаются целевые концентрации цефазолина при применении дозы 2 г [33].

### Цефуросим

У пациентов с ожирением, получавших в качестве антибио-

тикопрофилактики при хирургическом вмешательстве цефуросим в дозе 1,5 г однократно, было отмечено увеличение периода полувыведения (T<sub>1/2</sub>) и Vd [34]. Тканевые концентрации свободного препарата определялись с помощью микроанализа как в скелетных мышцах, так и в жировой ткани на протяжении всего хирургического вмешательства. Таким образом, авторы могли определить, будут ли концентрации цефуросима в тканях превышать МПК в отношении различных возбудителей в ходе операции. Оказалось, что тканевые концентрации цефуросима были недостаточными для поддержания терапевтического значения T>МПК у пациентов с ожирением в отношении микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae с МПК ≥8 мг/л, несмотря на создание адекватных тканевых концентраций, достаточных для эрадикации метициллинчувствительных штаммов *S. aureus* [34].

### Цефалоспорины III-IV поколений

К сожалению, данных о применении цефалоспоринов III-IV поколений у пациентов с ожирением очень мало. В 2014 г. было опубликовано исследование, в котором изучалось, достигаются ли у пациентов с некритическими заболеваниями и ожирением (ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>) адекватные сывороточные концентрации цефепима и цефтазидима при использовании стандартных режимов дозирования [35]. Оказалось, что только у 73% и 18% пациентов были достигнуты целевые значения T>МПК и T>4МПК, что является недостаточным для лечения инфекций, вызванных проблемными возбудителями со сниженной чувствительностью к цефалоспорином III-IV поколений (например, *P. aeruginosa*). Единственным независимым фактором риска недостаточных сывороточных концентраций оказался более высокий клиренс креатинина (среднее значение 107 мл/мин, при этом у 25% пациентов клиренс креатинина был >150 мл/мин) [35].

В исследовании, в котором изучалось применение цефепима у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ ≥40 кг/м<sup>2</sup>), было показано, что данной категории пациентов необходимо назначение более высокой суточной дозы (2 г каждые 8 ч) для обеспечения достижения показателя T>МПК как минимум 60%. Признаков токсичности при использовании высокой дозы цефепима обнаружено не было [36].

### Пиперациллин/тазобактам

В 2007 г. в журнале *Annals of Pharmacotherapy* было опубликовано описание случая использования пиперациллина/тазобактама в дозе 3,375 г каждые 4 ч для лечения раневой инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у пациента с морбидным ожирением. Сывороточные концентрации у данного пациента были ниже обычных (т.е. наблюдаемых у пациентов без ожирения); также отмечался более высокий Vd [37].

В другом опубликованном случае при применении пиперациллина/тазобактама в дозе 4 г каждые 6 ч у пациентов с ожирением было отмечено увеличение Vd и клиренса, однако был достигнут показатель T>МПК 60% [38].

При анализе применения пиперациллина/тазобактама у 9 пациентов в критическом состоянии с морбидным ожирением было продемонстрировано увеличение Vd, но без увеличения почечного клиренса, возможно, из-за того, что у исследуемой группы пациентов функция почек и так была снижена [39].

Cheatham S.C. и соавт. оценили ФК и ФД параметры продленной инфузии высокой дозы пиперациллина/тазобактама (6,75 г в/в каждые 8 ч) у 14 госпитализированных пациентов [40]. Оказалось, что для достижения ФК параметров, аналогичных таковым у лиц с нормальной массой тела, у больных



с ожирением при увеличении ИМТ на 100% необходимо увеличить дозу препарата на 50%. При использовании традиционного режима введения пиперациллина/тазобактама у пациентов с ожирением рекомендуется назначать препарат в дозе 3,375 г в/в каждые 4 ч или 4,5 г в/в каждые 6 ч (продолжительность инфузии должна быть более 30 мин.) [40].

### **Карбапенемы**

#### Эртапенем

ФК эртапенема была изучена у 30 добровольцев с различными значениями ИМТ (1 группа – нормальный ИМТ, 2 группа – ожирение I-II степени и 3 группа – ожирение III степени) [41]. Каждому участнику вводился эртапенем в дозе 1 г однократно, и в течение последующих 24 ч измерялись сывороточные концентрации препарата. Оказалось, что при ожирении увеличивается Vd и уменьшается почечная экскреция эртапенема. Соответственно, можно ожидать менее выраженный эффект от препарата у пациентов с ожирением из-за более низких сывороточных концентраций эртапенема. Использование 1 г эртапенема является эффективным у всех пациентов, независимо от массы тела, в случаях, когда МПК составляет  $\leq 0,25$  мг/л. Однако, если значение МПК составляет  $\geq 0,5$  мг/л, то целевые ФК/ФД параметры не достигаются при любой степени ожирения [41].

В исследовании Zakrison T.L. (2012) не было выявлено различий в частоте излеченности между пациентами с ожирением и пациентами с нормальной массой тела, получавшими эртапенем по поводу осложненных интраабдоминальных инфекций [42].

Однако в другом исследовании, также изучавшем использование эртапенема для периоперационной антибиотикопрофилактики, оказалось, что после планового колоректального хирургического вмешательства у пациентов с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> отмечается более высокая частота инфекций в области хирургического вмешательства по сравнению с пациентами с ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (26,7% vs 12,7%) [43].

#### Меропенем

В исследовании у 9 пациентов с морбидным ожирением (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>), находившихся в ОРИТ, оказалось, что Vd меропенема у них больше, чем у пациентов с нормальными значениями ИМТ (37,8 vs 21,7-29,31) [44]. С использованием метода Монте Карло было установлено, что при использовании режима дозирования меропенема 1 г каждые 8 ч, 2 г каждые 8 ч, 500 мг каждые 6 ч и 1 г каждые 6 ч вероятность достижения эффекта в отношении возбудителей с МПК меропенема  $\leq 2$  мг/л составляет  $> 90\%$ . В то же время, для «проблемных» возбудителей с МПК  $> 2$  мг/л может потребоваться применение более высоких доз или продленной инфузии препарата [44].

В 2013 г. в журнале *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* были опубликованы результаты терапевтического лекарственного мониторинга бета-лактамов у пациентов с ожирением, находившихся в критическом состоянии [45]. Оказалось, что у 35% больных с ожирением, получавших меропенем в дозе 1 г, отмечались субтерапевтические концентрации препарата, в то время как у пациентов с нормальной массой тела всегда достигались терапевтические сывороточные концентрации при использовании аналогичной дозы меропенема [45].

В исследовании, проведенном Pai M.P. и соавт. (2015), изучались ФК параметры меропенема у пациентов с избыточной массой тела и ожирением с нормальной и нарушенной функци-

ей почек при введении путём постоянной инфузии [46]. Всего в исследование было включено 375 пациентов (77,9% мужчин, средний возраст 66 лет, средняя масса тела 90 кг [от 70 до 250 кг] и среднее значение ИМТ 30,8 кг/м<sup>2</sup> [от 25,1 до 81,6 кг/м<sup>2</sup>]). Средняя суточная доза меропенема и частота смены инфузионного пакета с препаратом составили 2,0 г и 4 раза в сутки.

Данные номограммы, полученной на основании результатов данного исследования, позволяют предположить, что у пациентов с ожирением эффективное лечение инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями, может быть обеспечено введением меропенема путем постоянной инфузии в дозе 1250 мг каждые 6 ч [46].

#### Дорипенем

В исследовании Kays M.B. (2014), в котором проводилось изучение ФК и ФД параметров дорипенема у госпитализированных пациентов с ожирением, оказалось, что ФК параметры дорипенема значительно отличаются от показателей, полученных у пациентов с нормальной массой тела [47]. Тем не менее, в данном исследовании был сделан вывод, что стандартные режимы дозирования дорипенема обеспечивают достижение целевых ФД параметров в отношении чувствительных микроорганизмов.

Результаты другого исследования также продемонстрировали более высокие значения Vd и клиренса дорипенема у пациентов с ожирением в критическом состоянии, госпитализированных с нозокомиальной пневмонией. В данном исследовании было отмечено, что введение препарата методом продленной инфузии позволяет нивелировать изменение ФК параметров у пациентов с ожирением [48].

В исследовании Chung E.K. и соавт. (2017) изучалась популяционная ФК дорипенема у госпитализированных пациентов с ожирением (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или превышение идеальной массы тела на  $\geq 45,5$  кг). Оказалось, что, несмотря на изменение ФК параметров у пациентов с ожирением (в частности, клиренса дорипенема), использование дозы 0,5 г, вводимой в течение 1 ч каждые 8 ч, обеспечивает достижение целевого ФД параметра T>МПК 40%, однако этот вывод касается исключительно чувствительных микроорганизмов [49].

По мнению ряда авторов, установленные факты изменения ФК параметров дорипенема у пациентов с ожирением все же могут привести к недостаточной эффективности стандартных доз, поэтому у лиц с ожирением требуется применение более высоких доз препарата [48, 50]. Несомненно, продленная инфузия дорипенема может повысить вероятность достижения целевых ФД параметров [22, 48]. Учитывая текущую неблагоприятную ситуацию с резистентностью нозокомиальных грамотрицательных возбудителей семейства Enterobacteriaceae и неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), сложившуюся в настоящее время в стационарах России, при назначении дорипенема пациентам с ожирением следует использовать все возможные варианты повышения эффективности применения препарата (как высокие дозы, так и продленную инфузию).

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент результаты ФК и клинических исследований, а также оценки исходов лечения свидетельствуют о том, что у пациентов с ожирением клиницисты должны назначать максимально возможные дозы бета-лактамов (таблица 3) [9, 32, 36-38, 45]. В случаях же лечения инфекций, вызванных резистентными возбудителями, у пациентов с ожирением следует, наряду с применением мак-

симально возможных доз бета-лактамов, рассмотреть использование продленной инфузии [9, 50].

### Гликопептиды

#### Ванкомицин

Эффективность ванкомицина при лечении инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* (MRSA), четко зависит от достижения целевых остаточных концентраций АБП. Соответственно, адекватный режим дозирования ванкомицина у пациентов с ожирением необходим для обеспечения эффективности лечения и предотвращения формирования устойчивых к ванкомицину штаммов микроорганизмов [51].

Обычные дозы ванкомицина, которые используются в клинических исследованиях при инфекциях кожи и мягких тканей (ИКМТ), составляют 1 г или 15 мг/кг в/в каждые 12 ч [52]. Аналогичным образом, Американское общество инфекционных болезней (IDSA) рекомендует назначать ванкомицин пациентам с нормальной функцией почек в дозе 15-20 мг/кг каждые 8-12 ч [51]. Это согласуется с режимом дозирования ванкомицина, зарегистрированным в Российской Федерации. По данным многоцентрового исследования, в котором оценивалось соответствие указанным рекомендациям (разовая доза не менее 15 мг/кг), оказалось, что только 27,7% пациентов с ожирением получали дозу >10 мг/кг и менее 1% – рекомендованную дозу (по сравнению с 46% пациентов с нормальной массой тела) [54].

В двух исследованиях было установлено, что у пациентов с ожирением ФК параметры ванкомицина отличались от таковых у лиц с нормальной массой тела [55-57]. В частности, у пациентов с ожирением отмечается: 1) более короткий  $T_{1/2}$ , 2) увеличение концентрации определенных циркулирующих в сыворотке крови белков, что способствует уменьшению свободной сывороточной концентрации ванкомицина, и 3) повышение клиренса ванкомицина. Указанные изменения ФК параметров свидетельствует о необходимости назначения более высоких доз ванкомицина, однако нельзя забывать о повышении риска развития нефротоксичности при превышении рекомендуемого диапазона остаточных концентраций ванкомицина [55-57].

Таким образом, с одной стороны, у пациентов с избыточной массой тела отмечается более высокий Vd и повышенный клиренс, что нужно принимать во внимание при дозировании ванкомицина (т.е. доза должна рассчитываться на истинную массу тела, даже у пациентов с ожирением). С другой стороны, ванкомицин может кумулироваться при использовании высоких доз и/или длительном применении, что может приводить к созданию концентраций препарата, превышающих терапевтические, и, как результат, к повышению риска нефротоксичности [9, 50].

Считается, что неэффективность терапии ванкомицином возникает в случае, если остаточная концентрация составляет <15 мг/л [58]. Данный параметр особенно важен с точки зрения минимизации риска развития резистентности: остаточная сывороточная концентрация ванкомицина всегда должна поддерживаться на уровне >10 мг/л на основании имеющихся доказательств того, что воздействие на *S. aureus* остаточной сывороточной концентрации ванкомицина <10 мг/л может приводить к селекции штаммов с промежуточной устойчивостью к ванкомицину [51]. Рекомендуется поддержание остаточной сывороточной концентрации ванкомицина на уровне 15-20 мг/л, поскольку данный диапазон обеспечивает лучшее

проникновение препарата в ткани, увеличивает вероятность достижения оптимальных ФД параметров и улучшает клинические исходы у пациентов с серьезными инфекциями, вызванными *S. aureus* (бактериемия, эндокардит, остеомиелит, менингит и нозокомиальная пневмония) [51, 58].

В исследовании Reynolds D.C. и соавт. (2012) проводилось сравнение двух режимов дозирования ванкомицина у пациентов с ожирением (масса тела  $\geq 100$  кг) [59]. Первая группа получала ванкомицин в стандартном режиме по 15 мг/кг каждые 8-12 ч, второй группе больных назначалась нагрузочная доза 20-25 мг/кг, затем поддерживающая доза 10 мг/кг каждые 12 ч или 15 мг/кг каждые 24 ч (модифицированный режим дозирования ванкомицина) [59]. Оказалось, что при назначении пациентам с ожирением ванкомицина в дозе 15 мг/кг каждые 8-12 ч в сыворотке крови создаются более высокие остаточные концентрации. При применении модифицированного режима дозирования ванкомицина отмечалась достоверно более высокая частота достижения целевого значения остаточной концентрации ванкомицина (59% vs 36%,  $p=0,006$ ) и уменьшение частоты превышения целевых остаточных концентраций (18% vs 55%,  $p<0,001$ ). Частота развития нефротоксичности была сопоставимой в обеих группах [59].

В исследованиях Lodise T.P. и соавт. было установлено, что пациенты с массой тела  $\geq 100$  кг, получавшие дозу ванкомицина  $\geq 4$  г/сутки, имели более высокий риск развития нефротоксичности [60, 62].

В 2015 г. в журнале *Pharmacotherapy* были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, в котором сравнивались эмпирические режимы дозирования ванкомицина для достижения оптимальных целевых остаточных концентраций ванкомицина у пациентов с ожирением (ИМТ 30-40 кг/м<sup>2</sup>) и морбидным ожирением (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) [53]. За период с 2002 по 2012 гг. были проанализированы данные 263 пациентов с ожирением (1 группа) и 71 пациента с морбидным ожирением (2 группа), которые получали ванкомицин по поводу пневмонии, вызванной MRSA. Средняя суточная доза ванкомицина была достоверно ниже у пациентов 1 группы по сравнению с больными 2 группы (2005 $\pm$ 736 мг vs 2306 $\pm$ 934 мг,  $p<0,05$ ). В тоже время в пересчете на 1 кг массы тела суточная доза была выше у пациентов 1 группы, чем у второй (20 $\pm$ 7 vs 17 $\pm$ 7 мг/кг/сутки,  $p<0,05$ ). В каждой группе примерно у 20% пациентов были достигнуты оптимальные целевые остаточные концентрации ванкомицина. Доза ванкомицина ~30 мг/кг/сутки может считаться оптимальной у пациентов с ожирением для достижения целевой остаточной концентрации (ОШ 5,15; 95% ДИ 1,69-15,64). У больных с морбидным ожирением возможно использование более низких доз ванкомицина (20-25 мг/кг/сут) (ОШ 6,07; 95% ДИ 1,01-36,51) [53].

На основании проведенных исследований у пациентов с ожирением рекомендуется проводить расчет дозы ванкомицина на истинную массу тела и обязательно с учетом функции почек (возможно увеличение интервала введения) с назначением первоначальной нагрузочной дозы. Оптимальный на сегодняшний день режим дозирования ванкомицина у пациентов с ИКМТ и ожирением (>100 кг): нагрузочная доза 2 г, затем по 1,5 г каждые 8-12 ч (при нормальной функции почек) [61]. Безусловно, наиболее точным и правильным способом обеспечения эффективности применения ванкомицина является проведение терапевтического лекарственного мониторинга (определение остаточной сывороточной концентрации ванкомицина

Таблица 3. Возможные подходы к дозированию АБП при ожирении [9, 22 с изменениями и дополнениями]

Класс АБП / препарат	Диапазон разовых доз	Максимальная суточная доза (в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата)	Рекомендуемый вариант дозирования у пациентов с ожирением	Комментарии
<b><i>β</i>-лактамы</b>				
Ампициллин/сульбактам	1,5-3,0 г каждые 6 ч (суммарные дозы ампициллина и сульбактама)	12 г в сутки (сульбактам – не более 4 г в сутки)	9 г каждые 8 ч	Высокие дозы обычно используются для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами <i>Acinetobacter</i> , для достижения адекватных концентраций сульбактама
Пиперациллин/тазобактам	2,0/0,25-4,0/0,5 г каждые 6 ч	18,0/2,25 г в сутки	4,0/0,5 г каждые 4 ч	Максимально до 24,0/3,0 г в сутки при инфекции легких
Тикарциллин/клавуланат	1,5/0,1-3,0/0,2 г каждые 6-8 ч	18,0/1,2 г в сутки	6,0/0,4 г каждые 6 ч	Максимально до 24,0/1,6 г в сутки при инфекции легких
Цефазолин	1-2 г каждые 8 ч	12 г в сутки	2 г каждые 4 ч	У пациентов с ожирением перед хирургическим вмешательством профилактическая доза составляет 2 г, при необходимости – повторное введение 2 г через 4 ч
Цефтриаксон	1-2 г каждые 12-24 ч	4 г в сутки	2 г каждые 12 ч	Пациентам с ожирением требуется назначение максимальной суточной дозы
Цефтазидим	1-2 г каждые 8 ч	6 г в сутки (9 г в сутки у пациентов с муковисцидозом)	2 г каждые 6 ч	Максимально до 8-12 г в сутки при инфекции легких
Цефепим	1-2 г каждые 12 ч	6,0 г в сутки	2 г каждые 6-8 ч	Максимально до 8-12 г в сутки при инфекциях легких
Имипенем/циластатин	0,5/0,5-1,0/1,0 каждые 6-8 ч	4,0 г (по имипенему) в сутки	4,0 г (по имипенему) в сутки	Максимально до 4,0 г в сутки (по имипенему) при инфекциях легких
Меропенем	0,5-2,0 г каждые 8 ч	6,0 г в сутки	3,0 г каждые 6-8 ч	Рекомендуется использовать продленную инфузию
Дорипенем	0,5-1,0 г каждые 8 ч	3,0 г в сутки	2,0 г каждые 8 ч	Максимально 6 г в сутки при инфекциях легких
Эртапенем	1,0 г каждые 24 ч	1,0 г в сутки	1,0 г каждые 12 ч	Стандартная доза 1,0 г может не обеспечивать достаточную концентрацию препарата (превышающую МПК 0,25-0,5 мкг/мл)
<b>Гликопептиды</b>				
Ванкомицин	0,5 г каждые 6 ч или 1,0 г каждые 12 ч	2,0 г в сутки	Нагрузочная доза 2 г, затем по 1,5 г каждые 8-12 ч (максимально 4,5 г/сутки)	
<b>Липогликопептиды</b>				
Телаванцин	10 мг/кг каждые 24 ч	1,0 г в сутки	7,5 мг/кг/сутки на истинную массу тела или 10 мг/кг/сутки на скорректированную массу тела	
Далбаванцин	1,5 г однократно или 1,0 г в 1 день, 0,5 г в 8 день	1,5 г	1,5 г однократно или 1,0 г в 1 день, 0,5 г в 8 день	
<b>Аминогликозиды</b>				
Пациенты с нормальной массой тела (100-120% от идеальной массы тела): доза аминогликозидов рассчитывается на идеальную массу тела, которая определяется по формуле:				
<b>мужчины:</b> идеальная масса тела = $50+2,3 \times (0,394 \times \text{рост}-60)$				
<b>женщины:</b> идеальная масса тела = $45,5+2,3 \times (0,394 \times \text{рост}-60)$				
Пациенты с массой тела, превышающей идеальную на 20% и более: расчет дозы на «скорректированную массу тела» («идеальная масса тела» + $0,4 \times [\text{«фактическая масса тела»} - \text{«идеальная масса тела»}]$ )				
<b>Фторхинолоны</b>				
Ципрофлоксацин	Внутрь: 0,5-0,75 г каждые 12 ч	Внутрь: 1,5 г в сутки	Внутрь: 0,75 г каждые 12 ч	Показано, что максимальная суточная доза ципрофлоксацина может оказаться субоптимальной для лечения инфекций легких, вызванных <i>P. aeruginosa</i>
	В/в: 0,4 г каждые 8-12 ч	В/в: 1,2 г в сутки	В/в: 0,4 г каждые 8 ч или 0,8 г каждые 12 ч	



Класс АБП / препарат	Диапазон разовых доз	Максимальная суточная доза (в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата)	Рекомендуемый вариант дозирования у пациентов с ожирением	Комментарии
Левифлоксацин	0,5 г каждые 12-24 ч или 0,75-1,0 г каждые 24 ч	1,0 г в сутки	0,75 г каждые 12 ч	Доза 4 мг/кг каждые 12 ч у пациентов с ожирением приводит к быстрому разрешению симптомов при инфекциях легких (при таком режиме дозирования достигаются концентрации, сопоставимые со стандартным режимом дозирования у лиц с нормальной массой тела)
Моксифлоксацин	0,4 г каждые 24 ч	0,4 г каждые 24 ч	0,4 г каждые 24 ч	
<b>Оксазолидиноны</b>				
Линезолид	0,6 г каждые 12 ч	1,2 г в сутки	1,2 г каждые 12 ч или 0,6 г каждые 8 ч	У пациентов с ожирением и массой тела до 150 кг рекомендовано назначение более высоких доз (как минимум 0,6 г каждые 8 ч) в случаях инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов с более высокими значениями МПК
Тедизолид	0,2 г 1 раз в день	0,2 г в сутки	0,2 г в сутки	
<b>Глицилциклины</b>				
Тигециклин	Нагрузочная доза 0,1 г, затем 0,05 г каждые 12 ч	1 день – 0,1 г в сутки, затем 0,05 г в сутки	1 день – 0,1 г в сутки, затем 0,05 г в сутки	
<b>Липопептиды</b>				
Даптомицин	4-6 мг/кг истинной массы тела каждые 24 ч	6 мг/кг истинной массы тела каждые 24 ч	6 мг/кг истинной массы тела каждые 24 ч	

непосредственно перед введением 4-ой дозы препарата в равновесном состоянии и её поддержание на уровне 15-20 мг/л), однако в реальной клинической практике в России это, увы, проводится лишь в единичных клиниках.

### Липогликопептиды

#### Телаванцин

Телаванцин – это полусинтетическое липогликопептидное производное ванкомицина [63]. Препарат зарегистрирован в России в 2015 г. и одобрен для терапии нозокомиальной пневмонии (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию) и осложнённых ИКМТ.

Телаванцин дозируется на истинную массу тела из расчёта 10 мг/кг в/в каждые 24 ч [64]. Клиренс телаванцина не зависит от истинной массы тела, однако увеличивается с повышением скорости клубочковой фильтрации [61]. Поскольку препарат преимущественно выводится почками в неизменном виде, требуется коррекция дозы при клиренсе креатинина <50 мл/мин. В настоящее время проводится клиническое исследование для определения оптимальной стратегии дозирования телаванцина у пациентов с ожирением (NCT 02753855).

У пациентов с массой тела <133 кг рекомендуется назначать телаванцин из расчёта 7,5 мг/кг истинной массы тела или 10 мг/кг скорректированной массы тела, при этом не следует превышать суточную дозу 1,0 г [61].

#### Далбаванцин

Далбаванцин – это гликопептидный антибиотик с уникальным ФК профилем, который позволяет вводить данный препарат 1 раз в неделю [65]. В 2016 г. было опубликовано клиническое исследование, в котором сравнивался однократный режим дозирования далбаванцина (1500 мг) с 2-дозовым режимом

(1000 мг и затем через неделю 500 мг) [66]. Данный режим использования фиксированной дозы далбаванцина разрешён регуляторными органами и основан на анализе популяционных ФК параметров, полученных на большой выборке взрослых пациентов (n=532) с массой тела от 42,8 кг до 320 кг, площадью поверхности тела от 1,36 до 4,0 м<sup>2</sup> и рассчитанным клиренсом креатинина от 26 до 436 мл/мин [67]. Системные ФК параметры далбаванцина связаны с площадью поверхности тела, поэтому у более крупных пациентов отмечаются более низкие значения  $C_{max}$  и ПФК. Однако ПФК за время от 0 до 336 ч терапии далбаванцином оказался только в 0,33 раза меньше у пациента с массой тела 225 кг по сравнению с больным с массой тела 75 кг, несмотря на 3-кратное различие в массе тела. К сожалению, клинический опыт применения далбаванцина у пациентов с ожирением пока очень ограничен [67].

### Аминогликозиды

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов рассчитываются на килограмм массы тела пациента. Данный стандартизированный подход к дозированию аминогликозидов был установлен по результатам многочисленных ФК исследований. Также целый ряд исследований ФК аминогликозидов был проведен у пациентов с ожирением [22]. Эти исследования продемонстрировали значимое увеличение Vd и клиренса аминогликозидов у пациентов с ожирением [22, 55, 68, 69-72].

При расчёте дозы аминогликозидов на истинную массу тела допускается, что специфические для препарата ФК параметры увеличиваются пропорционально размеру тела пациента. Данный подход не лишен недостатков – это приводит к превышению терапевтических концентраций и увеличивает риск возникновения токсических реакций при использовании аминогликозидов [16, 73, 74].

Рекомендуемый ранее подход к дозированию аминогликозидов на идеальную (долженствующую) массу тела также не лишен недостатков, поскольку при ожирении у пациента это приводит к назначению недостаточных доз, созданию низких концентраций препарата в сыворотке крови и увеличивает риск неэффективности лечения [73].

В клинической практике могут быть полезны новые протоколы, в которых подчеркивается необходимость дозирования аминогликозидов на скорректированную массу тела пациента. Так, у пациентов с нормальной массой тела (100-120% от идеальной массы тела) доза аминогликозидов рассчитывается на идеальную массу тела, которая определяется по формуле:

**мужчины:** идеальная масса тела =  $50 + 2,3 \times (0,394 \times \text{рост} - 60)$

**женщины:** идеальная масса тела =  $45,5 + 2,3 \times (0,394 \times \text{рост} - 60)$

У пациентов с массой тела, превышающей идеальную на 20% и более, должна быть проведена коррекция дозы, потому что аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани. В современных протоколах по дозированию аминогликозидов подчеркивается необходимость расчёта дозы на т.н. «скорректированную массу тела», которая рассчитывается как «идеальная масса тела» +  $0,4 \times$  [«фактическая масса тела» - «идеальная масса тела»] с частотой введения препарата, выбранной с учетом функции почек пациента и скорректированной на основании данных терапевтического лекарственного мониторинга (определение максимальной и остаточной концентраций) [9, 16]. Если избыточный вес пациента превышает долженствующий за счет отёков или асцита, то расчёт дозы аминогликозидов проводится на фактическую массу тела [9, 16].

### Макролиды

Данных по дозированию макролидов у пациентов с ожирением очень мало. Эритромицин основание имеет сходные максимальные концентрации при использовании у пациентов с ожирением и без ожирения [27]. У пациентов с избытком массы тела ( $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ), получавших 3-компонентную эрадикационную терапию *Helicobacter pylori* (пантопразол + амоксициллин + кларитромицин), отмечалась меньшая частота эрадикации по сравнению с пациентами с нормальным значением ИМТ (55% vs 85,4%) [75]. Естественно, нельзя связывать неэффективность лечения с одним кларитромицином, назначаемым в составе комбинированной терапии. Однако в другом исследовании отмечено улучшение эффективности эрадикации хеликобактера у пациентов с ожирением в случае, если использовался 14-дневный режим 3-компонентной схемы с кларитромицином в сравнении с 7-дневной терапией (80% vs 67%) [76]. На основании этих данных следует рассмотреть целесообразность увеличения дозы или продолжительности использования макролидов. К сожалению, клинических исследований по применению макролидов у пациентов с ожирением найти не удалось.

### Фторхинолоны

В настоящее время не существует специфических рекомендаций по дозированию фторхинолонов у пациентов с ожирением. Отмечено достоверное снижение максимальных концентраций в плазме ( $C_{\text{max}}$ ) и ПФК у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела при назначении ципрофлоксацина в дозе 400 мг в/в [77]. У пациентов с ожирением достоверно увеличиваются Vd и клиренс фторхинолонов, однако  $T_{1/2}$  не изменяется.

Ципрофлоксацин относительно хуже проникает в жировую ткань, чем в другие ткани. В одном исследовании при дозиро-

вании ципрофлоксацина на истинную массу тела были выявлены более высокие значения  $C_{\text{max}}$  и ПФК у пациентов с ожирением. В то же время значения  $C_{\text{max}}$  и ПФК в интерстициальной жидкости скелетных мышц и подкожно-жировой клетчатке достоверно не увеличивались. Таким образом, учитывая нарушение проникновения в скелетные мышцы и жировую ткань, для лечения некоторых системных инфекций может потребоваться применение более высоких доз ципрофлоксацина [78]. В 1994 г. было опубликовано описание случая достижения терапевтических сывороточных концентраций при использовании ципрофлоксацина в дозе 800 мг в/в каждые 12 ч у пациента с массой тела 226 кг [79].

У пациентов с ожирением и нормальной функцией почек рекомендуется достаточно «агрессивный» режим дозирования ципрофлоксацина (750 мг каждые 12 ч внутрь или 400 мг каждые 8 ч в/в) до получения результатов исследований, в которых бы изучалось использование ещё более высоких доз ципрофлоксацина [22].

В исследовании, в котором проводилась оценка ФК параметров моксифлоксацина у пациентов с морбидным ожирением, было установлено, что ФК параметры (а именно, Vd и клиренс) препарата значимо не изменяются [80]. Тканевые концентрации моксифлоксацина были сопоставимыми у пациентов с ожирением и пациентов с нормальной массой тела [80]. Аналогичные данные были получены и для левофлоксацина. В одном исследовании типа «случай-контроль» сообщалось, что при назначении пациентам с морбидным ожирением левофлоксацина в дозе 4 мг/кг каждые 12 ч или 750 мг каждые 12 ч ФК параметры ( $C_{\text{max}}$  и клиренс) были сопоставимыми с таковыми у пациентов без ожирения, которым левофлоксацин вводился в дозе 750 мг каждые 24 ч, однако значение ПФК увеличилось в 2 раза [81]. В другом исследовании при сравнении левофлоксацина в дозе 750 мг, вводимой в/в пациентам с ожирением ( $\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$ ), оказалось, что максимальные концентрации, Vd и  $T_{1/2}$  были сопоставимы с таковыми у пациентов с нормальной массой тела [82]. Однако значение ПФК оказалось достоверно ниже, а клиренс левофлоксацина достоверно выше у амбулаторных пациентов, чем у госпитализированных, что свидетельствует о возможной вариабельности ФК параметров при тяжёлом течении острой инфекции [82]. В целом следует отметить относительную стабильность ФК параметров левофлоксацина у пациентов с ожирением.

На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что ципрофлоксацин, вероятно, является единственным из фторхинолонов, ФК которого значимо изменяется при ожирении, поэтому для достижения адекватных тканевых концентраций у пациентов с выраженным ожирением целесообразно рассмотреть повышение разовой в/в дозы препарата до 800 мг. В то же время профиль безопасности ципрофлоксацина при использовании более высоких доз изучен недостаточно, и следует обязательно оценить соотношение «риск/польза» (насколько это возможно в соответствии с имеющимися данными о безопасности обычных и высоких доз ципрофлоксацина) при назначении таких доз препарата [9].

### Оксазолидиноны

#### Линезолид

Линезолид – первый препарат из группы оксазолидинонов, активный в отношении MRSA, биодоступность которого при приёме внутрь составляет 100% [61]. Линезолид является умеренно липофильным препаратом и демонстрирует достаточно

хорошее проникновение в кости, лёгкие, мышечную и жировую ткань. Однако в ситуациях, когда инфекция вызвана микроорганизмами с высокими значениями МПК, или при трудно доступных очагах инфекции (например, абсцесс лёгкого, эмпиема плевры или интраабдоминальные инфекции) в случае создания недостаточных концентраций препарата в крови его эффективность может снижаться [83]. Изменения  $V_d$  и клиренса линезолида у пациентов с ожирением минимальные, однако, у данной категории больных может отмечаться более низкое значение максимальной концентрации. Не следует ориентироваться на данный показатель как на предиктор неэффективности терапии стандартными дозами линезолида, поскольку он незамедлительно после введения распределяется в тканях, где его концентрации могут превышать сывороточные в 2-4 раза [16, 84]. Так, у лиц с целлюлитом и ожирением при применении стандартных доз линезолида (600 мг каждые 12 ч внутрь) отмечались более низкие значения  $C_{max}$  и ПФК, однако у всех пациентов имело место клиническое разрешение симптомов инфекции [85]. Низкие сывороточные концентрации линезолида могут привести к неэффективности терапии у пациентов с морбидным ожирением и пневмонией, вызванной MRSA, из-за увеличения  $V_d$  [83].

Единогласного подхода к режимам дозирования линезолида у пациентов с ожирением в настоящее время нет. Одни авторы рекомендуют у пациентов с ожирением и массой тела до 150 кг продолжать использовать традиционную дозу линезолида 600 мг каждые 12 ч [85, 86], другие же настаивают на назначении более высоких доз (по меньшей мере, 600 мг каждые 8 ч) в случаях инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов с более высокими значениями МПК [9].

#### Тедизолид

Тедизолид – новый препарат из группы оксазолидинонов, разрешённый для применения коротким курсом (6 дней) для лечения ИКМТ [87]. ФК тедизолида позволяет применять препарат 1 раз в сутки. Кроме того, есть данные о меньшей частоте нежелательных лекарственных реакций на фоне применения тедизолида [87]. Популяционный ФК анализ показал, что ФК параметры тедизолида стабильны, поэтому коррекции дозы в соответствии с размером тела не требуется [88]. Недавно проведенное независимое исследование подтвердило, что ФК профиль тедизолида в плазме достоверно не отличается у пациентов с морбидным ожирением ( $ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$ ) и пациентов с нормальной массой тела [89]. Таким образом, результаты проведенных к настоящему времени исследований свидетельствуют о том, что рекомендуемая доза тедизолида 200 мг/сутки будет обеспечивать идентичные ФК и ФД параметры и, как результат, ожидаемую клиническую эффективность, как у пациентов с нормальной массой тела, так и у лиц с ожирением, включая пациентов с морбидным ожирением [61].

#### Глицилциклины

##### Тигециклин

ФК тигециклина характеризуется очень большим  $V_d$  (7-10 л/кг), а также длительным  $T_{1/2}$  (около 40 ч). Использование начальной нагрузочной дозы 100 мг, а затем 50 мг в/в каждые 12 ч основано на ФК профиле препарата [90]. У здоровых добровольцев изучалось применение более высоких доз тигециклина, однако это приводило к дозозависимому повышению риска возникновения тошноты и рвоты [91].

В 2014 г. Раі М.Р. было проведено исследование ФК параметров тигециклина у пациентов с ожирением 3 степени и добровольцев с нормальной массой тела [92]. Несмотря на

широкий диапазон массы тела пациентов (от 61 до 160 кг) сывороточные ФК параметры были сопоставимыми между двумя группами, т.е. ФК профиль тигециклина не изменяется у пациентов с ожирением в сравнении с пациентами с нормальной массой тела, и нет обоснования необходимости использования более высоких доз тигециклина, например, у пациентов с ИКМТ, вызванными MRSA [92].

#### Липопептиды

##### Даптомицин

Даптомицин – липопептид, который хорошо связывается с белками плазмы (у здоровых добровольцев этот показатель составляет около 90%). Относительно низкий  $V_d$  (около 0,1 л/кг) свидетельствует о том, что препарат, в основном, остаётся в плазме и межклеточной жидкости, обеспечивая высокие сывороточные концентрации даптомицина, что важно при лечении инфекций кровотока, однако в тканях отмечается ограниченное распределение препарата [93]. Даптомицин дозируется на килограмм массы тела (истинную массу тела) из расчета 4-6 мг/кг 1 раз в сутки.

По данным исследования, в котором проводилось сравнение ФК параметров даптомицина при назначении дозы 4 мг/кг однократно у пациентов с ожирением, морбидным ожирением и у пациентов с нормальной массой тела оказалось, что  $C_{max}$  и ПФК даптомицина достоверно выше у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [94]. Несмотря на повышение  $C_{max}$  даптомицина в данном исследовании не было отмечено увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций.

В исследовании Bhavnavi S.M. и соавт. (2010) была проведена оценка данных 108 пациентов, получавших даптомицин в дозе 6 мг/кг/сутки [95]. У 6 пациентов было отмечено повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови, при этом 4 из 6 пациентов страдали ожирением. Исследователи отметили, что риск повышения уровня КФК был увеличен при  $C_{max}$  даптомицина  $>20 \text{ мг/л}$ . Было установлено, что большинство пациентов, получавших даптомицин в дозе 6 мг/кг/сутки, смогли полностью завершить 14-дневный курс лечения, несмотря на повышение КФК. Исследователи рекомендуют корректировать дозу даптомицина у пациентов с массой тела  $\geq 111 \text{ кг}$  и использовать для расчёта дозы т.н. «сухую массу тела» (масса тела без массы жировой ткани), однако в этом случае существует риск назначения недостаточной дозы (у 2 из 4 пациентов с ожирением при таком дозировании  $C_{max}$  даптомицина была ниже пороговых значений) [95].

При проведении ретроспективного анализа применения даптомицина с дозированием на истинную массу тела у 126 госпитализированных пациентов с ожирением 1, 2 и 3 степени (средняя масса тела – 121 кг, у 39% пациентов было морбидное ожирение) оказалось, что повышение сывороточного уровня КФК  $>1000 \text{ ЕД/л}$  возникло у 8,4% (у 3,6% с ожирением 1 степени, 10,3% – 2 степени и 10,5% – 3 степени;  $p=0,554$ ). Повышение уровня КФК  $>500 \text{ ЕД/л}$  отмечалось у 13,7% (статистически значимых различий в зависимости от степени ожирения выявлено не было) [96]. Преждевременное прекращение лечения из-за развития нежелательных явлений было зарегистрировано у 6,3% пациентов, однако достоверных различий между группами пациентов с разной степенью ожирения отмечено не было [96].

Опубликовано единственное исследование, в котором сравнивались режимы дозирования даптомицина на идеаль-

ную (48 пациентов) и истинную (69 пациентов) массу тела [96]. Пациенты получали лечение по поводу инфекций, вызванных *Enterococcus* spp., *S. aureus* или коагулазонегативными стафилококками, включая инфекции кровотока, интраабдоминальные инфекции, ИКМТ, инфекции мочевых путей и костей. Не было отмечено статистически значимых различий в частоте достижения клинического успеха терапии между группами (89,1% и 88,9%;  $p=0,97$ ). Также значимо не различались микробиологические исходы, длительность госпитализации, летальность и частота нежелательных явлений [96].

Тем не менее, имеющиеся доказательства всё же свидетельствуют о целесообразности проведения расчёта дозы даптомицина у пациентов с ожирением на истинную массу тела с последующим тщательным мониторингом уровня КФК и других нежелательных явлений на фоне лечения [22]. Расчёт дозы даптомицина на идеальную массу тела и, как результат, использование более низких доз по сравнению с изученными в клинических исследованиях, следует рассматривать как фактор риска развития более низких значений  $C_{max}$ , что может привести к теоретическому, но в тоже время весьма серьёзному риску возникновения резистентности [96].

### Правовые аспекты применения АБП в дозах, превышающих максимально допустимые в соответствии с инструкцией к препарату

Использование антибиотиков, как и любых других лекарственных препаратов, регулируется условиями, прописанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденной Министерством здравоохранения РФ [98]. Если назначение антибиотика осуществляется не в соответствии с инструкцией, то данное назначение в зарубежной литературе обозначается термином «off-label use of drugs», т.е. назначение вне рамок одобренной инструкции по применению лекарственного препарата [99]. Согласно определению FDA (1997): off-label назначение – это применение лекарственного средства по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции (например, возрастной группы) или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции [100]. Именно off-label назначение является одной из наиболее распространенных юридически спорных ситуаций при проведении фармакотерапии [99]. Соответственно, использование препарата в дозах, отличающихся от доз, указанных в инструкции по применению, у пациентов с ожирением является off-label назначением [101].

Как было рассмотрено выше, у пациентов с ожирением во многих случаях рекомендуемые на основании научных исследований дозы АБП превышают максимальные дозы, указанные в инструкции.

В этих случаях у врача есть 2 варианта действий:

Следовать инструкции и назначить официально разрешенные максимальные дозы АБП. В данной ситуации при лечении пациентов с ожирением существует значимый риск неэффек-

тивности терапии, с одной стороны, и с, другой стороны, формирования и распространения резистентности возбудителя.

«Нарушить» инструкцию и назначить АБП в дозах, превышающих (иногда значительно) максимальные дозы, указанные в инструкции, на основании рекомендаций, научных публикаций, экспертных мнений по лечению пациентов с ожирением. Но в данном случае врач нарушает юридический документ, которым является инструкция по медицинскому применению.

К сожалению, на сегодняшний день в российской медицинской практике не существует законного способа off-label назначения лекарственных средств даже в случаях, когда это крайне необходимо для сохранения здоровья или жизни пациента. Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и другие действующие нормативно-правовые акты, включая Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. №323-ФЗ, не содержат чётких норм права, регулирующих данный вопрос [101].

В настоящее время законодательно оговорено лишь назначение и выписывание лекарственных препаратов, не входящих в стандарты медицинской помощи (это не касается других видов off-label применения препаратов, включая режимы дозирования), только по решению врачебной комиссии медицинской организации и при наличии у пациента медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям) (п.3 Приказа Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»). В этом случае требуется проведение врачебной комиссии с участием представителя администрации с оформлением соответствующим образом протокола и внесением решения в медицинскую документацию пациента (медицинскую карту или историю болезни) с детальным письменным аргументированным обоснованием необходимости данного применения, из которого убедительно следует, что это назначение – настоятельная необходимость и разрешённой альтернативы нет.

### Заключение

Таким образом, у пациентов с ожирением отмечаются существенные изменения сывороточных и тканевых концентраций целого ряда АБП по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Как правило, это связано с нарушениями, возникающими в организме при ожирении, что приводит к увеличению  $V_d$  и клиренса АБП. В настоящее время чётко установлено, что при ожирении ФК параметры АБП изменяются, однако крайне сложно оценить, насколько выражены эти изменения у конкретного пациента. Целый ряд научных публикаций свидетельствуют о том, что пациентам с ожирением требуется коррекция режима назначения АБП, однако в настоящее время чётких рекомендаций по дозированию АБП у данной категории больных не разработано.



## Литература

- Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-e245.
- Sturm R., Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(6):889-891.
- Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health*. 2007;121:492-496.
- Finkelstein E.A., Khavjou O.A., Thompson H., et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*. 2012;42(6):563-570.
- Falagas M.E., Athanasoulia A.P., Peppas G., et al. Effect of body mass index on the outcome of infections: a systematic review. *Obes Rev*. 2009;10:280-289.
- Liu Y., Dong Y., Wu X., et al. Influence of high body mass index on mortality and infectious outcomes in patients who underwent open gastrointestinal surgery: A meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):572-578.
- Hanley M.J., Abernethy D.R., Greenblatt D.J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:71-87.
- Tucker C.E., Lockwood A.M., Nguyen N.H. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies. *Clin Obes*. 2014;4(6):287-295.
- Arabi Y.M., Dara S.I., Tamim H.M., et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17:R72.
- Roe J.L., Fuentes J.M., Mullins M.E. Underdosing of common antibiotics for obese patients in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1212-1214.
- Longo C., Bartlett G., Macgibbon B., et al. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:970-976.
- WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
- Al-Dorzi H.M., Al Harbi S.A., Arabi Y.M. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(2):165-173.
- Pai M.P., Bearden D.T. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1081-1091.
- Janson B., Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(6):634-649.
- Udy A.A., Roberts J.A., Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013;39:2070-2082.
- Brill M.J., Diepstraten J., van Rongen A., et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(5):277-304.
- West G.B., Brown J.H., Enquist B.J. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science*. 1997;276(5309):122-126.
- Claus B.O., Hoste E.A., Colpaert K., et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care*. 2013;28:695-700.
- Payne K.D., Hall R.G. 2nd. Dosing of antibacterial agents in obese adults: does one size fit all? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(7):829-854.
- Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Winter M.A., Guhr K.N., Berg G.M. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy*. 2012;32(7):604-612.
- Anderson A.H., Yang W., Hsu C.Y., et al. Estimating GFR among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:250-261.
- Aggarwal N., Porter A.C., Tang I.Y., et al. Creatinine-based estimations of kidney function are unreliable in obese kidney donors. *J Transplant*. 2012;2012:872-894.
- Wurtz R., Itokazu G., Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis*. 1997;25:112-118.
- Yuk J., Nightingale C.H., Sweeney K., et al. Pharmacokinetics of nafcillin in obesity. *J Infect Dis*. 1988;157(5):1088-1089.
- Cheadle W.G. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7(Suppl 1):S7-11.
- Forse R.A., Karam B., Maclean L.D., Christou N.V. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery*. 1989;106:750-756.
- Ho V.P., Nicolau D.P., Dakin G.F., et al. Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13(1):33-37.
- van Kralingen S., Taks M., Diepstraten J., et al. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:985-992.
- Swank M.L., Wing D.A., Nicolau D.P., et al. Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):415.e1-8.
- Barbour A., Schmidt S., Rout W.R., et al. Soft tissue penetration of cefuroxime determined by clinical microdialysis in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(3):231-235.
- Hites M., Taccone F.S., Wolff F., et al. Broad-spectrum  $\beta$ -lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e119.
- Rich B.S., Keel R., Ho V.P., et al. Cefepime dosing in the morbidly obese patient population. *Obes Surg*. 2012;22:465-471.
- Newman D., Scheetz M.H., Adeyemi O.A., et al. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1734-1739.
- Deman H., Verhaegen J., Willems L., et al. Dosing of piperacillin/tazobactam in a morbidly obese patient [letter]. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:782-783.
- Sturm A.W., Allen N., Rafferty K.D., et al. Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(1):28-35.
- Cheatham S.C., Fleming M.R., Healy D.P., et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(1):52-56.
- Chen M., Nafziger A.N., Drusano G.L., et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1222-1227.
- Zakrisson T.L., Hille D.A., Namias N. Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13:38-42.
- Itani K.M., Jensen E.H., Finn T.S., et al. Effect of body mass index and ertapenem versus cefotetan prophylaxis on surgical site infection in elective colorectal surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9:131-137.
- Cheatham S.C., Fleming M.R., Healy D.P., et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in morbidly obese patients hospitalized in an intensive care unit. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):324-330.
- Hites M., Taccone F.S., Wolff F., et al. Case-control study of drug monitoring of  $\beta$ -lactams in obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:708-715.
- Pai M.P., Cojutti P., Pea F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous infusion meropenem in overweight, obese, and morbidly obese patients with stable and unstable kidney function: a step toward dose



- optimization for the treatment of severe gram-negative bacterial infections. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(9):933-941.
47. Kays M.B., Fleming M.R., Cheatham S.C., et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of doripenem and meropenem in obese patients. *Ann Pharmacother.* 2014;48(2):178-186.
  48. Roberts J.A., Lipman J. Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility. *Crit Care Med.* 2013;41(2):489-495.
  49. Chung E.K., Fleming M.R., Cheatham S.C., et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Doripenem in Obese, Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother.* 2017;51(3):209-218.
  50. Alobaid A.S., Hites M., Lipman J., et al. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(4):259-268.
  51. Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J.C., et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:82-98.
  52. Thom H., Thompson J.C., Scott D.A., et al. Comparative efficacy of antibiotics for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(8):1539-1551.
  53. Morrill H.J., Caffrey A.R., Noh E., et al. Vancomycin Dosing Considerations in a Real-World Cohort of Obese and Extremely Obese Patients. *Pharmacotherapy.* 2015;35(9):869-875.
  54. Hall R.G., Payne K.D., Bain A.M., et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *Am J Med.* 2008;121:515-518.
  55. Bauer L.A., Black D.J., Lill J.S. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:621-625.
  56. Blouin R.A., Bauer L.A., Miller D.D., et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21:575-580.
  57. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(6):1305-1310.
  58. Kullar R., Davis S.L., Levine D.P., et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):975-981.
  59. Reynolds D.C., Waite L.H., Alexander D.P., et al. Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:944-950.
  60. Lodise T.P., Lomaestro B., Graves J., et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1330-1336.
  61. Pai M.P. Anti-infective Dosing for Obese Adult Patients: A Focus on Newer Drugs to Treat Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Clin Ther.* 2016;38(9):2032-2044.
  62. Lodise T.P., Patel N., Lomaestro B.M., et al. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):507-514.
  63. Smith W.J., Drew R.H. Telavancin: a new lipoglycopeptide for gram-positive infections. *Drugs Today (Barc).* 2009;45(3):159-173.
  64. Drug @ FDA Database. US Food and Drug Administration. Vibativ Label 2009. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022110s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022110s000lbl.pdf). Accessed July, 28, 2017.
  65. Jauregui L.E., Babazadeh S., Seltzer E., et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1407-1415.
  66. Dunne M.W., Puttagunta S., Giordano P., et al. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis.* 2016;62(5):545-551.
  67. Dowell J.A., Goldstein B.P., Buckwalter M., et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of dalbavancin, a novel glycopeptide antibiotic. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(9):1063-1068.
  68. Schwartz S.N., Pazin G.J., Lyon J.A., et al. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. *J Infect Dis.* 1978;138(4):499-505.
  69. Blouin R.A., Mann H.J., Griffen W.O.Jr., et al. Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;26(4):508-512.
  70. Blouin R.A., Brouwer K.L., Record K.E., et al. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients undergoing gastric-bypass surgery. *Clin Pharm.* 1985;4(1):70-72.
  71. Bauer L.A., Edwards W.A., Dellinger E.P., et al. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(5):643-647.
  72. Leader W.G., Tsubaki T., Chandler M.H. Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(17):2125-2130.
  73. Pai M.P., Nafziger A.N., Bertino J.S.Jr. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4006-4011.
  74. Pai M.P. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. *Pharmacotherapy.* 2012;32:856-868.
  75. Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D., et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg.* 2008;18:1450-1454.
  76. Cerqueira R.M., Manso M.C., Correia M.R., et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy in obese patients undergoing gastric bypass surgery – fourteen days superior to seven days? *Obes Surg.* 2011;21:1377-1381.
  77. Allard S., Kinzig M., Boivin G., et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:368-373.
  78. Hollenstein U.M., Brunner M., Schmid R., et al. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:354-358.
  79. Caldwell J.B., Nilsen A.K. Intravenous ciprofloxacin dosing in a morbidly obese patient. *Ann Pharmacother.* 1994;28:806.
  80. Kees M.G., Weber S., Kees F., et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2330-2335.
  81. Luque S., Grau S., Valle M., et al. Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient [letter]. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1653-1654.
  82. Cook A.M., Martin C., Adams V.R., et al. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3240-3243.
  83. Muzevich K.M., Lee K.B. Subtherapeutic linezolid concentrations in a patient with morbid obesity and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother.* 2013;47(6):e25.
  84. Tsuji Y., Hiraki Y., Matsumoto K., et al. Evaluation of the pharmacokinetics of linezolid in an obese Japanese patient. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(8):626-629.
  85. Stein G.E., Schooley S.L., Peloquin C.A., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Ann Pharmacother.* 2005;39:427-432.
  86. Bhalodi A.A., Pappasavvas P.K., Tishler D.S., et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1144-1149.
  87. Zhanel G.G., Love R., Adam H., et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs.* 2015;75(3):253-270.
  88. Flanagan S., Passarelli J., Lu Q., et al. Tedizolid population pharmacokinetics, exposure response, and target attainment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6462-6470.
  89. Pai M.P. Pharmacokinetics of Tedizolid in Morbidly Obese and Covariate-Matched Nonobese Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4585-4589.

90. Van Wart S.A., Owen J. S., Ludwig E.A., et al. Population Pharmacokinetics of Tigecycline in Patients with Complicated Intra-Abdominal or Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3701-3707.
91. Passarell J., Ludwig E., Liolios K., et al. Exposure-response analyses of tigecycline tolerability in healthy subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(2):123-129.
92. Pai M.P. Serum and urine pharmacokinetics of tigecycline in obese class III and normal weight adults. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):190-199.
93. Dvorchik B., Arbeit R.D., Chung J., et al. Population Pharmacokinetics of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(8):2799-2807.
94. Dvorchik B.H., Damphousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(1):48-56.
95. Bhavnani S.M., Rubino C.M., Ambrose P.G., et al. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1568-1574.
96. Bookstaver P.B., Bland C.M., Qureshi Z.P., et al; SERGE-45 Investigators. Safety and effectiveness of daptomycin across a hospitalized obese population: results of a multicenter investigation in the southeastern United States. *Pharmacotherapy.* 2013;33(12):1322-1330.
97. Ng J.K., Schulz L.T., Rose W.E., et al. Daptomycin dosing based on ideal body weight versus actual body weight: comparison of clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):88-93.
98. Davido B., Bouchand F., Calin R., et al. High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: a prospective study in a tertiary hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47:490-494.
99. Somova M.N., Batishheva G.A. Legal aspects of prescribing off-label. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny.* 2016;19(3):139-143. Russian. (Сомова М.Н., Батищева Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов off-label. Прикладные информационные аспекты медицины. 2016;19(3):139-143.)
100. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, 21 U.S.C. §360aa, §551 (1997).
101. Pereverzev A.P., Lepahin V.K. Modern view on the problem of the use of medicines in violation of the instructions. *Medicinskij sovet.* 2013;4:110-111. Russian. (Переверзев А.П., Лепахин В.К. Современный взгляд на проблему применения лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции. Медицинский совет. 2013;4:110-111.)