

Optymalizacja dawkowania antybiotyków peptydowych u pacjentów z niewydolnością nerek

Optimisation of peptide antibiotic dosing in patients with renal failure

Joanna Banasiak¹, Zuzanna Sołtysiak¹, Klaudia Sarniak¹, Miłosz Miedziaszczyk²

¹Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; Opiekun: prof. UM dr hab. Edyta Szalek

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wankomycyna jest antybiotykiem stosowanym od ponad 60 lat, kiedy to została wprowadzona na rynek farmaceutyczny w 1958 roku. Pomimo tego lek ten, jak i pozostałe antybiotyki z grupy peptydów, wciąż przysparzają wielu problemów podczas terapii przeciwdrobnoustrojowej. Jednym z nich jest dobór indywidualnego sposobu dawkowania u chorych z niewydolnością nerek. Do zapewnienia skutecznego efektu klinicznego oraz zminimalizowania narażenia pacjentów na wystąpienie działań niepożądanych, niezbędna jest dokładna znajomość farmakokinetyki danego antybiotyku. Należy również pamiętać o możliwych zmianach parametrów farmakokinetycznych ze względu na upośledzoną funkcję nerek. Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie zasad dawkowania antybiotyków peptydowych u pacjentów z niewydolnością nerek, w oparciu o opisane dotychczas przypadki literaturowe. (*Farm Współ* 2022; 15: 9-19) doi: 10.53139/FW.20221501

Słowa kluczowe: antybiotyki peptydowe, niewydolność nerek, farmakokinetyka, dawkowanie leków

Abstract

Vancomycin is an antibiotic that has been used in clinical practice for more than 60 years, since its approval in 1958. Nevertheless, this drug and the other peptide antibiotics still cause many problems during antimicrobial therapy. One of them is drug dosage adjustment to individual patients with renal insufficiency. Accurate knowledge of the pharmacokinetics of an antibiotic is indispensable to achieve an efficient clinical effect and minimize the risk of adverse effects. It should be remembered that pharmacokinetic parameters may fluctuate due to impaired renal function. The aim of the article is to present the principles of peptide antibiotics dosing in patients with renal failure, based on literature cases described so far. (*Farm Współ* 2022; 15: 9-19) doi: 10.53139/FW.20221501

Keywords: peptide antibiotics, renal failure, pharmacokinetics, drug dosage

Wprowadzenie

Dobieranie spersonalizowanej farmakoterapii w przypadku infekcji u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek stanowi wyzwanie zarówno dla farmaceutów, jak i lekarzy pracujących na oddziałach nefrologicznych. Indywidualizacja dawek antybiotyków stanowi gwarancję skuteczności farmakoterapii oraz zapewnia jej bezpieczeństwo, poprzez zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, które mogłyby skutkować pogłębieniem dysfunkcji narządów. Trudnością w ustaleniu odpowiedniej dawki,

zapewniającej efektywne oraz bezpieczne leczenie pacjenta, są liczne zmiany w farmakokinetyce leków u osób z upośledzoną funkcją nerek. Niniejsza praca przedstawia ogólną charakterystykę antybiotyków peptydowych, które obejmują polipeptydy (w tym polimiksyny), glikopeptydy, lipopeptydy i glikolipopeptydy. Wymienione powyżej podgrupy antybiotyków eliminowane są niemal całkowicie drogą nerkową. W związku z tym niewydolność nerek u pacjenta będzie w znaczącym stopniu wpływać na wzrost stężenia maksymalnego (C_{max}), wydłużenie biologicznego

okresu półtrwania leków ($t_{1/2}$), a co za tym idzie – na zmianę ich sposobu dawkowania. Należy również zwrócić uwagę na pacjentów powyżej 60. roku życia – występuje u nich związana z wiekiem ograniczona czynność nerek, co również może doprowadzić do podwyższonego poziomu stężeń tych antybiotyków we krwi. W związku z powyższym autorzy skupili również uwagę na problematyce niewydolności nerek oraz sposobie dawkowania antybiotyków polipeptydowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *Chronic Kidney Disease*) lub ostrym uszkodzeniem nerek (AKI, ang. *Acute Kidney Injury*). Antybiotyki glikopeptydowe wykazują aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich. Wynika to z ich zdolności hamowania syntezy ściany komórkowej mikroorganizmów. Przyłączają się do D-alanylo-D-alaninowego końca peptydoglikanu, zapobiegając tworzeniu wiązań krzyżowych w warstwie peptydoglikanowej [1]. Podstawowy antybiotyk z tej grupy – wankomycyna swoim zakresem działania obejmuje gronkowce, także szczepy MRSA (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), a także inne szczepy Gram-dodatnie – paciorkowce, enterokoki oraz pneumokoki. Nowszą pochodną wankomycyny jest teikoplanina.

Farmakokinetyka antybiotyków peptydowych

Wankomycyna

Wskaźnikiem efektywności działania wankomycyny jest stosunek wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC, ang. *area under the curve*) oraz minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. *minimum inhibitory concentration*), dlatego ze względu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, a jednocześnie zapewnienie skuteczności farmakoterapii, lek powinien być podawany często w mniejszych dawkach. Na podstawie badań *in vitro*, na zwierzętach oraz niewielkiej ilości danych dotyczących ludzi ustalono, iż w celu osiągnięcia efektywności klinicznej wankomycyny stosunek AUC/MIC powinien przyjmować wartość 400 [2,3]. Wankomycyna w większości przypadków jest podawana dożylnie (podanie doustne jest stosowane jedynie w przypadku leczenia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołanego zakażeniem *Clostridium difficile* lub w wypadku gronkowcowego zapalenia jelita). Wiązanie wankomycyny z białkami oscyluje w okolicach 10-55%. Lek jest wydalany głównie na drodze filtracji kłębuszkowej

przez nerki (75-80%), przy czym jest metabolizowany w nieznacznym stopniu. Z tego względu klirens wankomycyny jest ściśle skorelowany z klirensiem kreatyniny. U dorosłych z prawidłową czynnością nerek okres biologicznego półtrwania wynosi 4-8 godzin [2,4,5].

Teikoplanina

Efektywność działania przeciwdrobnoustrojowego teikoplaniny zależy od czasu, w którym jej stężenie osiąga wartość wyższą niż MIC. Minimalne stężenie leku w surowicy (C_{min}) powinno się monitorować po osiągnięciu stanu stacjonarnego, po zakończeniu schematu podawania dawki nasycającej. W celu zapewnienia stabilnych stężeń podczas leczenia podtrzymującego, należy powtarzać kontrolę C_{min} przynajmniej raz w tygodniu [2,6]. W tym przypadku istotne jest dawkowanie w odpowiednich odstępach czasu. Podobnie jak wankomycyna, teikoplanina ze względu na bardzo słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego generalnie nie jest stosowana w podaniu doustnym. Stosowane jest podanie pozajelitowe – dożylnie lub domięśniowe. Teikoplanina wiąże się w 90% z białkami osocza. Lek ten przenika do tkanek, obecny jest w płucach, mięśni sercowym i tkance kostnej. Nie przenika z kolei do płynu mózgowo-rdzeniowego. Jeśli chodzi o eliminację, teikoplanina wydalana jest w 80% z moczem, głównie w postaci niezmienionej. Biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 100 do 170 godzin [2,6].

Kolejną grupą antybiotyków peptydowych są glikolipopeptydy. Ich przedstawiciele – dalbawancyna oraz telawancyna, wykazują taki sam mechanizm działania jak opisane wcześniej glikopeptydy.

Dalbawancyna

Dalbawancyna to stosunkowo nowy antybiotyk, zaliczany do grupy lipoglikopeptydów. Glikopeptyd ten stosowany jest dożylnie u dorosłych w ostrych zakażeniach tkanek miękkich i skóry spowodowanych drobnoustrojami Gram-dodatnimi [7]. Jej skuteczność działania zależy od stężenia, a stosunek AUC/MIC jest wskaźnikiem efektywności klinicznej; do osiągnięcia efektu bakteriobójczego niezbędna jest wartość 214-331; wartość w granicach 36-100 powodowały jedynie osiągnięcie efektu bakteriostatycznego [2]. Dalbawancyna słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, podawana jest w formie dożylniej. Wiąże się w 93% z białkami osocza, co nie ulega zmianom w zależności od stężenia leku, niewydolności nerek czy niewydolności wątroby. Jej farmakokinetykę najlepiej

opisuje model trójkompartimentowy. Dalbawancyna wykazuje liniową farmakokinetykę, na którą wskazuje proporcjonalny wzrost AUC_{0-24h} oraz C_{max} po podaniu pojedynczej dawki dożylniej, w zakresie 140 – 1500 mg. U zdrowych dorosłych, po wielokrotnych infuzjach dożylnych (raz w tygodniu przez 8 tygodni; 1000 mg w pierwszym dniu, następnie przez 7 tygodni 500 mg tygodniowo) nie odnotowano kumulacji leku w organizmie [8,9]. Średni okres półtrwania w terminalnej fazie eliminacji wynosi około 346 godzin (powyżej 14 dni) [10]. Z kolei okres półtrwania w fazie dystrybucji, która jest najbardziej istotna pod względem zależności stężenia od czasu, wynosi od 5 do 7 dni [7,9]. 33% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, a około 12% w postaci metabolitu – hydroksydalbawancyny.

Telawancyna

Telawancyna, podobnie jak dalbawancyna, jest antybiotykiem lipoglikopetydowym, stosowanym w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc u dorosłych, gdy podejrzewa się zakażenie metycylinoopornymi szczepami *Staphylococcus aureus* (MRSA). Lek wykazuje efekt farmakodynamiczny zależny od stężenia. Graniczna wartość MIC dla *Staphylococcus aureus* wynosi w tym przypadku $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$. Telawancyna wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 90%. Dobrze przenika do płynu pęcherzykowego, płynu wyścielającego nabłonek płuc oraz do makrofagów pęcherzykowych. Eliminacja z organizmu zachodzi głównie na drodze wydalania nerkowego (blisko 100% dawki). Z tego względu u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-50 ml/min niezbędne jest zmodyfikowanie dawkowania. Biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi około 8 godzin [2].

Daptomycyna to pierścieniowy lipopeptyd, naturalny antybiotyk działający wyłącznie na bakterie Gram-dodatnie. Znajduje zastosowanie w leczeniu: powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich (cSSTI, ang. *complicated skin and soft-tissue infections*), bakteriemii wywołanej przez *Staphylococcus aureus* (SAB, ang. *Staphylococcus aureus bacteraemia*), a także prawostronnego infekcyjnego zapalenia wsierdza (RIE, ang. *right side infective endocarditis*) spowodowanego przez *Staphylococcus aureus* [11]. Swoim zakresem działania obejmuje szczepy lekooporne – MRSA oraz VRE (ang. *Vancomycin-Resistant Enterococcus*). Mechanizm działania opiera się na hamowaniu syntezy

białek, DNA i RNA poprzez wiązanie (w obecności jonów Ca^{2+}) z błonami bakteryjnymi i wywołanie ich depolaryzacji. Antybiotyk działa zarówno w fazie wzrostu komórek, jak i stacjonarnej [11].

Daptomycyna

Wskaźnikiem PK/PD opisującym aktywność farmakologiczną daptomycyny jest stosunek AUC/MIC . Dla bakteriostatycznego działania wymagana jest wartość $AUC/MIC > 438$, a dla działania bakteriobójczego > 1061 [12]. Lek podawany jest drogą dożylną. U zdrowych dorosłych, jak i u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, daptomycyna wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 90%. Daptomycyna w około 78% jest eliminowana drogą nerkową. U zdrowych dorosłych biologiczny okres półtrwania wynosi 8-9 godzin. U pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 40 ml/min $t_{1/2}$ wynosi około 19 godzin, z kolei u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 80 ml/min jest to około 8 godzin [12].

Przedstawicielem antybiotyków polipeptydowych jest kolistyna. Posiada ona cykliczną budowę i należy do grupy polimyksyn. Cząsteczki tych antybiotyków wyróżniają się na tle pozostałych antybiotyków polipeptydowych obecnością łańcucha kwasu tłuszczowego. W przeciwieństwie do opisanych wcześniej antybiotyków, polimyksyny działają wybiórczo na bakterie Gram-ujemne (*Enterobacteriaceae spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Bordetella spp.*, *Shigella spp.* oraz *Pseudomonas aeruginosa*), które mają hydrofobową błonę zewnętrzną. Dzięki oddziaływaniu elektrostatycznemu oraz przemieszczeniu jonów Ca^{2+} i Mg^{2+} w cząsteczce lipopolisacharydu (LPS), kolistyna zaburza stabilność błony komórkowej bakterii oraz zwiększa jej przepuszczalność. Zawartość komórki bakteryjnej wydostaje się na zewnątrz, co prowadzi do uaktywnienia szlaków apoptozy i zniszczenia drobnoustroju. Niewykluczone, że bakteriobójcze działanie kolistyny wynika również z neutralizacji LPS [13].

Kolistyna

Kolistyna jest podawana w postaci nieaktywnego proleku – kolistymetatu sodowego (CMS, ang. *colistimethate sodium*), drogą dożylną, domięśniową lub w postaci inhalacji. Badania na myszach z indukowaną infekcją *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* pokazały, że wskaźnikiem PK/PD najlepiej opisującym aktywność przeciwdrobnoustrojową kolistyny jest stosunek powierzchni pod krzywą stężenia

niezwiązanego leku od czasu do MIC (fAUC/MIC) [14]. CMS jest wydalany głównie drogą nerkową (ok. 80%), z kolei czynna kolistyna ulega kanalikowemu wchłanianiu zwrotnemu w nerkach i może być eliminowana również innymi drogami. Klirens CMS zależy od klirensu kreatyniny. W przypadku zaburzonej czynności nerek, przekształcanie CMS do kolistyny jest zwiększone a jej klirens maleje. Okres półtrwania kolistyny u zdrowych pacjentów wynosi około 3 godzin [15].

Działania niepożądane

Wankomycyna

Najczęstsze działania niepożądane po zastosowaniu wankomycyny drogą dożylną to zapalenie żyły, reakcje rzekomoalergiczne oraz zespół czerwonego człowieka (RMS, ang. *Red Man Syndrome*), ale pojawić mogą się także charakterystyczne, choć rzadsze działania niepożądane, jak nefrotoksyczność i ototoksyczność [5]. Nefrotoksyczność jest w większości przypadków odwracalna. Powoduje ona znaczące zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (C_{Cr}) lub klirensu kreatyniny (Cl_{Cr}). Do oceny ryzyka AKI wywołanego wankomycyną stosowane są kryteria określone przez AKIN (ang. *Acute Kidney Injury Network*). Klasyfikują one ryzyko uszkodzenia nerek oraz ich niewydolności na podstawie wielkości wzrostu C_{Cr} lub zwiększonej ilości wydalanego moczu [16]. Nefrotoksyczność może wystąpić podczas długotrwałego stosowania lub kiedy we krwi utrzymuje się wysokie stężenie leku.

Teikoplanina

Do często obserwowanych działań niepożądanych należą odczyny alergiczne, świąd oraz ból występujące w miejscu infuzji. Rzadziej niż w przypadku wankomycyny pojawia się RMS, nawet w wysokich dawkach. Istotny jest też zespół objawów DRESS (polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), do którego należą podrażnienia skóry, eozynofilia, gorączka, powiększone węzły chłonne. Niezbyt często występuje ototoksyczność, wywołująca szумы uszne, a następnie głuchotę. Rzadkim działaniem niepożądanym jest także nefrotoksyczność, mimo to u pacjentów leczonych teikoplaniną obserwowano przypadki niewydolności nerek.

Dalbawancyna

Dalbawancyna jest zwykle dobrze tolerowana, a częstość występowania działań niepożądanych jest zbliżona do wankomycyny. Najczęściej u pacjentów stosujących dalbawancynę występują mdłości, biegunka, zaparcia oraz bóle głowy. Inne obserwowane działania to wysypka, świąd i bezsenność [17]. W przypadku wrażliwości pacjentów na inne leki z grupy glikopeptydów mogą wystąpić krzyżowe reakcje nadwrażliwości. Szybka dożylna infuzja może doprowadzić do wystąpienia RMS. Obserwuje się także występowanie biegunki spowodowanej przez *Clostridioides difficile* wywołującej rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy.

Telawancyna

Do bardzo częstych działań niepożądanych telawancyny należą zaburzenia smaku (metaliczny lub mydlany), nudności i wymioty pojawiają się częściej niż u 1 na 10 pacjentów. Telawancyna może spowodować zaburzenia pracy nerek oraz objaw pienia się moczu. Przed rozpoczęciem terapii należy wykryć potencjalne czynniki ryzyka, które mogą przyczynić się do AKI. W badaniach klinicznych u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek, otrzymujących telawancynę, zaobserwowano większe ryzyko śmiertelności niż w przypadku stosowania wankomycyny. Z tego względu zastosowanie telawancyny u pacjentów z AKI w wywiadzie oraz u pacjentów z schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) jest przeciwwskazane.

Daptomycyna

Jest to antybiotyk zwykle bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów, ale mogą pojawić się zakażenia grzybicze, zakażenia dróg moczowych, ból brzucha oraz nudności. Niekiedy występuje także ból kończyn i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK, ang. *creatine phosphokinase*) w surowicy. Rzadsze, lecz cięższe działania niepożądane to ostre reakcje nadwrażliwości, szczególnie w postaci obrzęku naczyń ruchowego [18], eozynofilowe zapalenie płuc czy DRESS. Daptomycyna może wywołać cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (TIN, ang. *tubulointerstitial nephritis*) objawiające się tępym bólem w okolicy lędźwiowej, gorączką, osutką grudkowo-plamistą o różnej lokalizacji, zaburzeniami czynności nerek (skąpomocz) oraz wystąpieniem białkomoczu, krwinkomoczu i leukocyturii. W przypadku wystąpienia polekowego cewkowo-śródmiąższowego zapa-

lenia nerek podstawą postępowania jest niezwłoczne odstawienie leku. Ciężkie zaburzenia czynności nerek wywołują zwiększone stężenie tego leku, co zwiększa ryzyko miopatii.

Kolistyna

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania dożylnego kolistymetatu sodowego są ograniczone, szczególnie te dotyczące bezpieczeństwa stosowania dawek powyżej 6 mln IU (ang. *international unit* – jednostka międzynarodowa) na dobę. Kolistyna stosowana w dużych dawkach, przy niewydolności nerek lub z jednoczesnym przyjmowaniem neurotoksycznych leków, może powodować przemijające parestezje w obrębie twarzy, zawroty głowy, stan splątania, a nawet psychozy. Badania wskazują, że kolistyna u jednej trzeciej do połowy pacjentów może wywoływać AKI; głównie obserwowane jest to u osób starszych i z chorobami nerek [19]. Antybiotyk ten zmniejsza ilość acetylocholiny uwalnianej z połączeń nerwowo mięśniowych, dlatego dużą ostrożność należy zachować u pacjentów z miastenią. Tak jak po zastosowaniu większości leków antybakteryjnych, tak też po kolistynie może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie okrzężnicy [20].

Zmiany farmakokinetyczne u pacjentów z niewydolnością nerek

Przewlekłą chorobę nerek podzielono na 5 stadiów, w zależności od stopnia wydolności nerek mierzonego za pomocą wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. *glomerular filtration rate*). Podstawowe wskaźniki, które umożliwiają ocenę funkcji nerek to stężenie kreatyniny w surowicy (C_{cr}) oraz współczynnik filtracji kłębuszkowej. Wzrost stężenia kreatyniny

w surowicy można zaobserwować dopiero, kiedy uszkodzone jest około 60% nefronów, natomiast zmiany GFR są obserwowane już w początkowych stadiach choroby [21]. Badaniem przesiewowym dla rozpoznania PChN (przewlekłej choroby nerek) w stadiach bardziej zaawansowanych, począwszy od G3, jest oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i na tej podstawie oszacowanie wartości GFR, ponieważ klirens endogennej kreatyniny dość dokładnie odzwierciedla GFR. Obniżenie GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, które utrzymuje się dłużej niż trzy miesiące, jest podstawą do rozpoznania niewydolności nerek [22].

U chorych z zaburzeniami funkcji nerek występuje mniejsza eliminacja leku przez nerki oraz zmiany w biodostępności leku. Szczególnie ważne jest, aby u pacjentów cierpiących na niewydolność nerek, przy stosowaniu antybiotyków glikopeptydowych, dokładnie dostosować zasady dawkowania i kontrolować funkcję nerek podczas terapii. Aby ustalić optymalne dawki dla pacjenta, tak by utrzymać stałe stężenie terapeutyczne leku we krwi, należy wyznaczyć okres półtrwania leku ($t_{1/2}$) oraz oznaczyć stężenie minimalne i maksymalne leku w surowicy. Jeśli u pacjenta zostanie stwierdzona nefrotoksyczność, dawka antybiotyku jest modyfikowana lub przerywa się leczenie [23].

Zasady dawkowania antybiotyków peptydowych

Wankomycyna

W przypadku pacjentów z uszkodzeniami nerek zaleca się prowadzić monitorowanie stężeń terapeutycznych wankomycyny podawanej dożylnie.

Tabela I. Farmakokinetyka wybranych antybiotyków u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz u pacjentów z niewydolnością nerek [4,12,17,24,25]

Table I. Pharmacokinetics of selected antibiotics in patients with normal renal function and patients with renal insufficiency [4,12,17,24,25]

Nazwa leku	Zdrowi pacjenci		Pacjenci z niewydolnością nerek	
	GFR [ml/min/1,73 m ²]	$t_{1/2}$ [h]	GFR [ml/min/1,73 m ²]	$t_{1/2}$ [h]
Wankomycyna	≥ 90	4-8	<60	150-250
Teikoplanina		100-170		brak danych
Dalbawancyna		187		brak danych
Telawancyna		7-9		9,6-14,5
Daptomycyna		około 8 (gdy $Cl_{cr} \geq 80$ ml/min)		19 (gdy $Cl_{cr} \leq 40$ ml/min)

Cl_{cr} – klirens kreatyniny; GFR (ang. *glomerular filtration rate*) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej.

Stężenie minimalne (C_{min}) dla zakażeń średnio ciężkich powinno wynosić 10-20 mg/l. Oznaczenie należy wykonać po około 24 godzinach od podania pierwszej dawki. W przypadku bardzo ciężkich zakażeń gronkowcowych C_{min} powinno mieścić się w zakresie 15-20 mg/l. Stężenie maksymalne nie może przekraczać 40 mg/l [7].

Dawka początkowa wankomycyny ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta i wynosi 15-20 mg/kg mc. (kilogram masy ciała). Nie wolno zmniejszać dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku, gdy pacjent cierpi na ciężkie zaburzenie czynności nerek, zamiast podawania mniejszych dawek należy wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami [5].

Dawki nasycające wankomycyny ustala się na podstawie stężeń leku w surowicy i zmian czynności nerek. Pacjenci z niestabilną czynnością nerek wymagają specyficznych obliczeń farmakologicznych do ustalenia odpowiedniej dawki oraz czasu dawkowania [7,26]. Dzięki takiemu postępowaniu uzyskuje się znacznie wyższą skuteczność terapii wankomycyną oraz zmniejsza się ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności [27].

W przypadku dorosłych pacjentów obliczenia odpowiedniej dawki możemy przeprowadzić na podstawie szacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*), która jest jednoznaczna z wartością klirensu

kreatyniny. Wartość tę wyznaczamy na podstawie wzoru Cockcrofta i Gaulta [5].

Równanie 1. Wzór Cockcrofta i Gaulta dla dorosłych. W przypadku kobiet wprowadza się współczynnik 0,85.

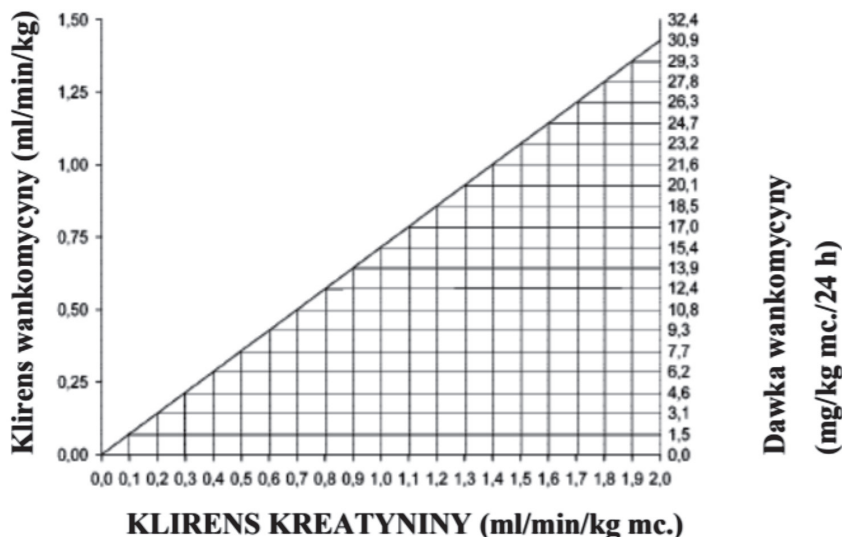
Equation 1. Cockcroft-Gault formula for adults. For women, a factor of 0.85 is introduced.

$$eGFR(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2) = (0,85) \times \frac{\text{Masa}(\text{kg}) \times 140 - \text{wiek}(\text{lata})}{72 \times C_{cr}(\text{mg}/\text{dl})}$$

C_{cr} – stężenie kreatyniny w surowicy; eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej.

Wyniki uzyskane na podstawie powyższych wzorów są dokładniejsze od otrzymanych z użyciem wzorów MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*) lub CKD-EPI (ang. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), gdyż sprawdzają się one także u pacjentów, których powierzchnia ciała przekracza 1,73 m².

U dzieci powyżej 1 r.ż. oraz u młodzieży do obliczeń dawki wankomycyny na podstawie GFR stosuje się zmodyfikowany wzór Schwartza, który wykorzystuje współczynnik 0,413 dla wszystkich grup wiekowych [28].



Wykres 1. Nomogram dawkowania wankomycyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek [5]
Graph 1. Vancomycin dosing nomogram for use in patients with renal impairment [5]

Tabela II. Dawkowanie wankomycyny u dorosłych pacjentów w zależności od wartości eGFR (klirensu kreatyniny) [5]

Table II. Vancomycin dosing in adult patients based on eGFR [5]

eGFR (klirens kreatyniny) [ml/min]	Dawka
20-49	15-20 mg/kg mc. co 24 h
<20	Zależna od aktualnej sytuacji klinicznej, może być ustalana na podstawie C _{min}

C_{min} – stężenie minimalne; GFR (ang. *glomerular filtration rate*) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej.

Równanie 2. Obliczanie eGFR u dzieci – zmodyfikowany wzór Schwartza.

Equation 2. Estimating eGFR in children – revised Schwartz formula.

$$eGFR(ml/min/1,73m^2) = \frac{wzrost(cm) \times 0,413}{C_{cr}(mg/dl)}$$

C_{cr} – stężenie kreatyniny w surowicy; eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej.

Tabela III. Dawkowanie wankomycyny u dzieci na podstawie eGFR [5]

Table III. Vancomycin dosing in children based on eGFR [5]

eGFR [mL/min/1,73 m ²]	Dawka dożylna	Częstość
50-30	15 mg/kg mc.	Co 12 godzin
29-10	15 mg/kg mc.	Co 24 godziny
<10	10-15 mg/kg mc.	Ponowne podanie w zależności od stężenia

eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; kg mc. – kilogram masy ciała.

Tabela IV. Docelowe C_{min} teikoplaniny w osoczu [6]

Table IV. Target plasma concentration of teicoplanin [6]

Wskazanie do stosowania	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca	Docelowe stężenie minimalne w stanie stacjonarym
– zakażenia tkanek miękkich i skóry z powikłaniami – zakażenia dróg moczowych z powikłaniami – zapalenie płuc	3 dawki po 400 mg <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> (co odpowiada dawce około 6 mg/kg mc.), podawane co 12 godzin	6 mg/kg mc. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> raz na dobę	>15 mg/l
– zakażenia kości i stawów	3-5 dawki po 800 mg <i>i.v.</i> (co odpowiada dawce około 12 mg/kg mc.), podawane co 12 godzin	12 mg/kg mc. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> raz na dobę	>20 mg/l
– infekcyjne zapalenie wsierdzia	3-5 dawki po 800 mg <i>i.v.</i> (co odpowiada dawce około 12 mg/kg mc.), podawane co 12 godzin	12 mg/kg mc. <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> raz na dobę	>30 mg/l

i.m. (ang. *intramuscular*) – podanie domięśniowe; *i.v.* (ang. *intravenous*) – podanie dożylnie; kg mc. – kilogram masy ciała.

Należy pamiętać, aby podczas terapii wankomycyną u osób z niewydolnością nerek regularnie prowadzić badania czynności tego narządu. Dodatkowo, w przypadku granicznej niewydolności nerek oraz u osób w wieku powyżej 60 lat, należy wykonać serię badań słuchu, a w trakcie trwania leczenia także okresowe badania hematologiczne oraz badania moczu.

Teikoplanina

Tabela IV przedstawia docelowe stężenia teikoplaniny dla pacjentów dorosłych z prawidłową funkcją nerek.

Niepublikowane źródła donoszą o większym prawdopodobieństwie wystąpienia nefrotoksyczności przy C_{min}>60 mg/l [29]. Należy zaznaczyć, iż podane stężenia odnoszą się do sposobu oznaczania metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA, ang. *Fluorescence Polarisation Immunoassay*).

W przypadku pacjentów cierpiących na niewydolność nerek nie ma konieczności modyfikowania dawki teikoplaniny do 4. dnia terapii. Po tym czasie należy zmienić dawkę tak, aby utrzymywać stężenie leku w surowicy na minimalnym poziomie 10 mg/l. W Polsce nie praktykuje się monitorowania stężeń leku we krwi podczas terapii teikoplaniną. Dawkę dostosowuje się na podstawie klirensu kreatyniny pacjenta.

Tabela V. Modyfikacja dawkowania teikoplaniny u pacjentów z niewydolnością nerek [6]

Table V. Teicoplanin dosage adjustment in patients with renal insufficiency [6]

Stopień niewydolności nerek	Modyfikacja dawkowania
Lekka i umiarkowana niewydolność nerek (Cl _{cr} = 30-80 ml/min)	Zmniejszyć dawkę podtrzymującą o połowę
Ciężka niewydolność nerek (Cl _{cr} <30 ml/min)	Zmniejszyć dawkę podtrzymującą do 1/3 zwykle stosowanej dawki

Cl_{cr} – klirens kreatyniny.

Modyfikację dawkowania można przeprowadzić poprzez zmniejszenie dawki lub zwiększenie czasu dawkowania.

Dalbawancyna

Obecnie nie ustalono schematu dawkowania dalbawancyny u dzieci ze względu na brak wystarczającej ilości danych odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie terapeutycznej [9].

Wartość MIC₉₀ (minimalne stężenie hamujące wzrost 90% drobnoustrojów) dla *Staphylococcus aureus* wynosi 0,06 mg/l, natomiast stężenie 0,12 mg/l skutecznie hamuje wzrost 99,9% drobnoustrojów [30].

Dostosowywanie dawki dalbawancyny nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 ml/min do 79 ml/min).

Tabela VI. Dawkowanie dalbawancyny w zależności od stopnia niewydolności nerek [7,9]

Table VI. Dalbavancin dosing, depending on the stage of renal insufficiency [7,9]

Stopień niewydolności nerek	Dawkowanie
Prawidłowa czynność nerek	Podaż jednodawkowa: 1500 mg <i>i.v.</i> lub w infuzji Podaż dwudawkowa: 1000 mg <i>i.v.</i> , a po tygodniu 500 mg <i>i.v.</i>
Łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek (Cl _{cr} ≥ 30 ml/min do 79 ml/min)	Brak konieczności zmiany dawkowania
Przewlekła niewydolność nerek (Cl _{cr} <30 ml/min)	Podaż jednodawkowa: 1000 mg <i>i.v.</i> lub w infuzji Podaż dwudawkowa: 750 mg <i>i.v.</i> , a po tygodniu 375 mg <i>i.v.</i>

Cl_{cr} – klirens kreatyniny; *i.m.* (ang. *intramuscular*) – podanie domięśniowe; *i.v.* (ang. *intravenous*) – podanie dożylnie.

Telawancyna

Lek ten stosuje się tylko, gdy inne leki nie są odpowiednie oraz tylko u dorosłych pacjentów, gdyż brak jest danych odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci i młodzieży [25].

MIC₉₀ dla szczepów MRSA wynosi 0,06 µg/ml. Brakuje badań, które określają toksyczne dla człowieka stężenie telawancyny [24]. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stosuje się dawkę 10 mg/kg m.c., raz na 24 godziny, od 7 do 21 dni. Dla osób z niewydolnością nerek ustala się dawkę na podstawie klirensu kreatyniny (Tabela VII).

Tabela VII. Dawkowanie telawancyny na podstawie klirensu kreatyniny [25]

Table VII. Telavancin dosing based on creatinine clearance [25]

Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawkowanie
> 50	10 mg/kg mc. co 24 godziny
30-50	7,5 mg/kg mc. co 24 godziny
< 30	Stosowanie przeciwwskazane

kg mc. – kilogram masy ciała.

Daptomycyna

Daptomycynę podaje się dożylnie, w 0,9% roztworze chlorku sodu. Dawkowanie zależy od rodzaju zakażenia (Tabela VIII).

Tabela VIII. Dawkowanie daptomycyny w zależności od wskazań do stosowania [11]

Table VIII. Daptomycin dosing according to the indication [11]

Wskazanie do stosowania	Dawkowanie
cSSTI bez równocześnie występującej SAB	4 mg/kg mc. raz na dobę przez 7-14 dni lub do ustąpienia zakażenia
cSSTI z równocześnie występującą SAB	6 mg/kg mc. raz na dobę W zależności od szacowanego ryzyka wystąpienia powikłań czas trwania leczenia może być dłuższy niż 14 dni
Rozpoznane lub podejrzane RIE wywołane przez <i>Staphylococcus aureus</i>	6 mg/kg mc. raz na dobę Czas trwania leczenia zgodnie z aktualnymi zaleceniami

cSSTI (ang. *complicated skin and soft-tissue infections*) – powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich; SAB (ang. *Staphylococcus aureus bacteraemia*) – bakteriemia wywołana przez *Staphylococcus aureus*; RIE (ang. *right side infective endocarditis*) – prawostronne infekcyjne zakażenie wsierdza; kg mc. – kilogram masy ciała.

Tabela IX. Dawkowanie daptomycyny w zależności od wskazań do stosowania oraz klirensu kreatyniny [11]
Table IX. Daptomycin dosing based on creatinine clearance and indications to use [11]

Wskazanie do stosowania	Klirens kreatyniny	Dawkowanie
cSSTI bez bakteriemii wywołanej przez <i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 30 ml/min	4 mg/kg mc. raz na dobę
	< 30 ml/min	4 mg/kg mc. co 48 godzin
RIE lub cSSTI związane z bakterią wywołaną przez <i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 30 ml/min	6 mg/kg mc. raz na dobę
	< 30 ml/min	6 mg/kg mc. co 48 godzin

cSSTI (ang. *complicated skin and soft-tissueinfections*) – powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich; RIE (ang. *right side infective endocarditis*) – prawostronne infekcyjne zakażenie wsierdza; kg mc. – kilogram masy ciała.

Dawka daptomycyny proponowana w *Szpitalnej liście antybiotyków (2020)* to 6-8 mg/kg m.c. *i.v.* co 24 godz. (wg niektórych ekspertów 8-10 mg/kg m.c. *i.v.* co 24 godz.). W zakażeniach zagrażających życiu powodowanych przez patogeny o podwyższonym MIC możliwa jest dawka 12 mg/kg *i.v.* co 24 godz. [7].

Niestety, obecnie mało jest danych dotyczących stosowania daptomycyny u pacjentów z niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli klirens chorego jest niższy niż 80 ml/min, antybiotyk ten może być podawany wyłącznie, gdy spodziewana korzyść przewyższa ryzyko. Podczas leczenia należy regularnie monitorować czynność nerek, aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK), a także odpowiedź na leczenie.

Należy zaznaczyć, iż bezpieczeństwo i skuteczność proponowanego dawkowania leku u pacjentów z klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min nie zostało potwierdzone kontrolowanymi badaniami klinicznymi. Schemat dawkowania oparto jedynie na danych farmakokinetycznych daptomycyny [11].

Kolistyna

Kolistyna stosowana jest dożylnie u dorosłych i dzieci, w tym u noworodków, w leczeniu ciężkich zakażeń. Można ją także podawać w postaci inhalacji – u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z mukowiscydozą w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* [20]. Stężenie kolistyny we krwi równe 2 mg/l zapewnia skuteczność działania i jednocześnie minimalizuje prawdopodobieństwo nefrotoksyczności antybiotyku [31].

Dawkę nasycającą o wartości 9 mln IU *i.v.* należy podawać u pacjentów w stanie krytycznym – zarówno tych z prawidłową jak i zaburzoną czynnością nerek. Nie powinno się podawać dawki o wartości 12 mln IU *i.v.* u pacjentów z niewydolnością nerek [20].

Dysponuje się małą ilością danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku klirensu kreatyniny <50 ml/min

zaleca się stosowanie mniejszych dawek. Kolistynę powinno podawać się dwa razy dziennie.

Tabela X. Dawkowanie kolistyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek [7]

Table X. Colistin dosing in patients with normal renal function [7]

Droga podania	Dawkowanie
Dożylnie	Dawka nasycająca: 9 mln IU <i>i.v.</i> Dawka podtrzymująca: 9 mln IU/dobę <i>i.v.</i> , w dawkach podzielonych co 8-12 godz. Jeśli konieczne: podanie dawki nasycającej i podtrzymującej do 12 mln IU <i>i.v.</i>
Inhalacja	1-2 mln IU co 8-12 godz., maksymalnie 6 mln IU/dobę

i.m. (ang. *intramuscular*) – podanie domięśniowe; *i.v.* (ang. *intravenous*) – podanie dożylnie; mln – milion; IU (ang. *international unit*) – jednostka międzynarodowa.

Tabela XI. Dawkowanie kolistyny u osób z niewydolnością nerek [20]

Table XI. Colistin dosing in patients with renal insufficiency [20]

Klirens kreatyniny	Dawka dobowo
<50-30 ml/min	5,5 – 7,5 mln IU
<30-10 ml/min	4,5 – 5,5 mln IU
<10 ml/min	3,5 mln IU

mln – milion; IU (ang. *international unit*) – jednostka międzynarodowa.

W Unii Europejskiej jednostkami stosowanymi do określania dawek kolistyny są jednostki międzynarodowe (IU). W celach informacyjnych poniżej podano przybliżone wartości tych jednostek w miligramach.

Tabela XII. Przeliczenie kolistymetatu sodowego wg Karty Charakterystyki Produktu Leczniczego (nominalna moc substancji leczniczej = 12 500 IU/mg) [20]

Table XII. Calculation of the international units (IU) to sodium colistimethate mass (mg) according to the Summary of Product Characteristics (nominal potency of the drug substance = 12 500 IU/mg) [20]

IU	≈ masa kolistymetatu sodowego [mg]
12 500	1
150 000	12
1 000 000	80
4 500 000	360
9 000 000	720

IU (ang. *international unit*) – jednostka międzynarodowa.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak / None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Miłosz Miedziaszczyk
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
☎ (+48 61) 869 13 41
✉ m.miedziaszczyk@wp.pl

Piśmiennictwo/ References

- Zeng D, Debabov D, Hartsell TL, et al. Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(12).
- Henson KER, Levine MT, Wong EAH, et al. Glycopeptide antibiotics: evolving resistance, pharmacology and adverse event profile. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(10):1265–78.
- Drennan PG, Begg EJ, Gardiner SJ, et al. The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):401–7.
- Allawati H, Dallas L, Nair S, et al. A Pharmacokinetic Study Comparing the Clearance of Vancomycin during Haemodialysis Using Medium Cut-Off Membrane (Theranova) and High-Flux Membranes (Revaclear). *Toxins.* 2020;12(5):E317.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego; Wankomycyna; Vancomycin Actavis, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego; Teikoplanina; Teicoplanin Generics, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji lub roztworu doustnego.
- Hryniewicz W, Ozorowski T, Żukowska A. Szpitalna lista antybiotyków. Narodowy Instytut Leków; 2020.
- Cada DJ, Ingram K, Baker DE. Dalbavancin. *Hosp Pharm.* 2014;49(9):851–61.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego; Dalbawancyna; Xydalba 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
- Galluzzo M, D'Adamo S, Bianchi L, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of dalbavancin for the treatment of skin infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(2):197–206.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego; Daptomycyna; Cubicin 350 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji; Cubicin 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
- Gregoire N, Chauzy A, Buyck J, et al. Clinical Pharmacokinetics of Daptomycin. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(3):271–81.
- Gai Z, Samodelov SL, Kullak-Ublick GA, et al. Molecular Mechanisms of Colistin-Induced Nephrotoxicity. *Mol Basel Switz.* 2019;24(3):E653.
- Cheah S-E, Wang J, Nguyen VTT, et al. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(12):3291–7.
- Grégoire N, Aranzana-Climent V, Magréault S, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Colistin. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(12):1441–60.
- Jeffers MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs.* 2017;77(11):1143–54.
- Klinker KP, Borgert SJ. Beyond Vancomycin: The Tail of the Lipoglycopeptides. *Clin Ther.* 2015;37(12):2619–36.

18. Gisler V, Müller S, Müller L, et al. Acute Angioedema Triggered by Daptomycin. *Infect Dis Ther.* 2016;5(2):201–5.
19. Durante-Mangoni E, Andini R, Signoriello S, et al. Acute kidney injury during colistin therapy: a prospective study in patients with extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;22(12):984–9.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego; Kolistyna; Colistin TZF, 1 000 000 IU, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji.
21. Ficek J, Chudek J. Przewlekła choroba nerek jako czynnik zwiększający ryzyko nefrotoksycznego działania leków oraz metody wykrywania polekowych uszkodzeń nerek. *Chor Serca Naczyń.* 2015;12(4):233–9.
22. Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Ren Dis Transplant Forum.* 2008;1(1):1–6.
23. Mierzyńska E, Niemiński ZI. Antybiotyki w nefrologii (Część II) – zasady leczenia najczęstszych schorzeń i ich powikłań u hospitalizowanych pacjentów Antibiotics in nephrology (Part II) – principles of treatment of the most frequent diseases and their complications in hospitalized patients. *Farm Współ.* 2009;2:102–9.
24. al Jalali V, Zeitlinger M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Telavancin Compared with the Other Glycopeptides. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(7):797–816.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego; Telawancyna; VIBATIV 250 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; VIBATIV 750 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
26. ABC leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Glikopeptydy i lipoglikopeptydy [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <http://www.mp.pl/social/article/213934>.
27. Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2013;8(10):e77169.
28. Lichosik M, Placzyńska M, Jobs K, et al. Porównanie aktualnych metod oznaczania estymacyjnego przesączania kłębuszkowego u dzieci. *Pediatr Med Rodz* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 10];9(2). Available from: <http://psjd.icm.edu.pl/psjd/element/bwmeta1.element.psjd-e4e355b5-10be-42cd-8edd-5abed2bec11f>.
29. Abdul-Aziz MH, Alffenaar J-WC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127–53.
30. Cojutti PG, Rinaldi M, Zamparini E, et al. Population pharmacokinetics of dalbavancin and dosing consideration for optimal treatment of adult patients with staphylococcal osteoarticular infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;AAC.02260-20.
31. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017;64(5):565–71.