

## Zmiany farmakokinetyki leków przeciwbakteryjnych w otyłości – część 2

### *Changes in the pharmacokinetics of antibacterial drugs in obesity – part 2*

Aleksandra Pawska<sup>1</sup>, Konrad Sarnowski<sup>1</sup>, Daria Bayraktar<sup>1</sup>, Sandra Mazurkiewicz<sup>1</sup>, Józef Muszyński<sup>2</sup>, Katarzyna Wawrzyniak<sup>1</sup>, Olga Stanisławowska<sup>1</sup>, Marta Świder<sup>1</sup>, Weronika Ziętkiewicz<sup>1</sup>, Gabriela Brzozowska<sup>1</sup>, Oliwia Kleybor<sup>1</sup>, Danuta Szkutnik-Fiedler<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Wojewódzki Szpital Wielospecjalistyczny im. Dr. Jana Jonstona w Lesznie

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Otyłość może mieć znaczny wpływ na farmakokinetykę leków przeciwdrobnoustrojowych, co często wymaga dostosowania schematu dawkowania w celu zapewnienia skuteczności terapii. Leki hydrofilowe, w tym  $\beta$ -laktamy, cefalosporyny i karbapenemy u pacjentów z otyłością w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała wykazują zmienioną dystrybucję i eliminację. Powoduje to konieczność stosowania wyższych dawek tych leków lub przedłużonych infuzji u pacjentów otyłych. Wankomycyna i fluorochinolony wymagają monitorowania farmakodynamicznego, szczególnie u pacjentów w stanie krytycznym. Indywidualne podejście do dawkowania, które uwzględni odpowiednią masę ciała i stan kliniczny pacjenta jest niezwykle istotne. (*Farm Współ* 2025; 18: 26-35) doi: 10.53139/FW.20251805

Słowa kluczowe: otyłość, farmakokinetyka, antybiotyki

### Abstract

Obesity can have a significant impact on the pharmacokinetics of antimicrobial drugs, often requiring adjustments to the dosing regimen to ensure the effectiveness of therapy. Hydrophilic drugs, including  $\beta$ -lactams, cephalosporins, and carbapenems, show altered distribution and elimination in obese patients compared to normal-weight individuals. This results in the need for higher doses of these drugs or more prolonged infusions in obese patients. Vancomycin and fluoroquinolones require pharmacodynamic monitoring, especially in critically ill patients. An individualized dosing approach that considers the patient's appropriate body weight and clinical condition is critical. (*Farm Współ* 2025; 18: 26-35) doi: 10.53139/FW.20251805

Keywords: obesity, pharmacokinetics, antibiotics

### Wstęp

W pierwszej części artykułu [1] zdefiniowano wpływ otyłości na poszczególne etapy farmakokinetyki leku w ustroju człowieka. Stwierdzono, że wraz ze wzrostem masy ciała zmieniają się parametry farmakokinetyczne leków, szczególnie antybiotyków, których dawki są przeliczane na kilogram masy ciała.

Otyłość może wpływać na wchłanianie leków na skutek zmian pH w żołądku oraz zmian w motoryce przewodu pokarmowego, co może prowadzić do zmienionej biodostępności leków. Zwiększenie masy tkanki tłuszczowej powoduje wzrost objętości dystrybucji ( $V_d$ ) leków, zwłaszcza lipofilowych, co wpływa na wielkość dawki nasycającej i inne kluczowe parametry

farmakokinetyczne. Zmiany w aktywności enzymów wątrobowych, takie jak zmniejszenie aktywności CYP3A4 oraz wzrost aktywności CYP2E1 i CYP2D6, mają znaczący wpływ na metabolizm leków. U osób otyłych obserwuje się wyższy bezwzględny klirens leku, który nie wzrasta proporcjonalnie do całkowitej masy ciała. Otyłość prowadzi również do zwiększenia masy nerek i objętości przepływającej przez nie krwi, co wpływa na współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) i eliminację leków.

W niniejszym artykule zostaną omówione zagadnienia związane ze zmianami farmakokinetyczno-farmakodynamicznymi (PK/PD) u osób otyłych w kontekście konkretnych grup oraz poszczególnych antybiotyków.

### Wskaźniki masy ciała

Otyłość to istotne wyzwanie w farmakoterapii, wpływające na parametry farmakokinetyczne leków [1]. W przypadku antybiotykoterapii istotne jest, aby u pacjentów z nadmierną masą ciała dostosować dawkowanie do odpowiednich wskaźników masy ciała w celu uniknięcia nieodpowiedniego schematu dawkowania. Do najczęściej stosowanych wskaźników należą całkowita masa ciała (ang. *Total Body Weight*,

TBW), idealna masa ciała (ang. *Ideal Body Weight*, IBW) oraz skorygowana masa ciała (ang. *Adjusted Body Weight*, ABW) i beztłuszczowa masa ciała (ang. *Lean Body Weight*, LBW).

TBW to rzeczywista, zmierzona w momencie rozpoczęcia terapii, aktualna masa ciała pacjenta. Ma szczególne znaczenie przy dawkowaniu leków hydrofilowych u pacjentów ze zwiększoną masą tkanki tłuszczowej, ponieważ może sugerować błędną wartość objętości dystrybucji leku. Jej stosowanie jest zasadne przy ustalaniu dawkowania takich leków jak wankomycyna, czy aminoglikozydy o dużej  $V_d$  [1].

IBW to optymalna masa ciała wyznaczona na podstawie wzrostu, obliczona za pomocą następujących równań:

$$\text{kobiety} = 45,5 + 0,91 \cdot (\text{wzrost w cm} - 152 \text{ cm})$$

$$\text{mężczyźni} = 50 + 0,91 \cdot (\text{wzrost w cm} - 152 \text{ cm})$$

IBW jest szczególnie przydatna przy wyznaczaniu dawkowania leków, których dawkowanie opiera się na LBW oraz tych, które ulegają ograniczonemu przenikaniu do tkanki tłuszczowej [2].

ABW stosowana jest z kolei u pacjentów, u których występuje duży nadmiar tkanki tłuszczowej,

Tabela I. Podstawowe wskaźniki masy ciała

Table I. Body Weight Descriptors

Wskaźnik masy ciała	Równanie
ABW	$ABW = IBW + [C \cdot (TBW - IBW)]$ ; C – współczynnik korygujący (0,2-0,4)
IBW	Kobiety = $45,5 + 0,91 \cdot (\text{wzrost w cm} - 152 \text{ cm})$ Mężczyźni = $50 + 0,91 \cdot (\text{wzrost w cm} - 152 \text{ cm})$
LBW	Kobiety = $1,07 \cdot TBW \text{ (kg)} - 148 \cdot [TBW/\text{wzrost (cm)}]^2$ Mężczyźni = $1,10 \cdot TBW \text{ (kg)} - 120 \cdot [TBW/\text{wzrost (cm)}]^2$
TBW	Aktualna masa pacjenta, otyłość stwierdza się, gdy TBW wynosi 120 IBW [2]

ABW (ang. *Adjusted Body Weight*) – skorygowana masa ciała; IBW (ang. *Ideal Body Weight*) – idealna masa ciała; LBW (ang. *Lean Body Weight*) – beztłuszczowa masa ciała; TBW (ang. *Total Body Weight*) – całkowita masa ciała.

Tabela II. Kryteria stosowania wskaźników masy ciała

Table II. Criteria for the use of Body Weight Descriptors

Wskaźnik masy ciała	Zastosowanie
ABW	Stosowana, gdy TBW znacznie przekracza IBW
IBW	Stosowana dla leków hydrofilowych o małej $V_d$
LBW	Stosowana dla leków nieulegających kumulacji w tkance tłuszczowej, metabolizowanych w wątrobie
TBW	Stosowana w przypadku leków lipofilnych oraz o dużej $V_d$

ABW (ang. *Adjusted Body Weight*) – skorygowana masa ciała; IBW (ang. *Ideal Body Weight*) – idealna masa ciała; LBW (ang. *Lean Body Weight*) – beztłuszczowa masa ciała; TBW (ang. *Total Body Weight*) – całkowita masa ciała;  $V_d$  – objętość dystrybucji.

umożliwiają uniknięcia znacznego przedawkowania leków. Stanowi swojego rodzaju kompromis między TBW, a IBW. Wyznaczana jest zgodnie z poniższym równaniem:

$$ABW = IBW + [C \cdot (TBW - IBW)];$$

C – współczynnik korygujący (0,2-0,4) [2].

LBW obejmuje masę mięśni, narządów, kości, ale wyklucza tkankę tłuszczową. Zależy od wzrostu oraz rzeczywistej masy ciała. Wykorzystywana jest w przypadku leków metabolizowanych w wątrobie i leków hydrofilowych, takich jak cefalosporyny czy aminoglikozydy [3].

### β-laktamy

Amoksycylina to półsyntetyczna penicylina, której mechanizm działania polega na blokowaniu jednego z końcowych etapów syntezy ściany komórkowej bakterii, znanego jako transpeptydacja. Wytyczne dotyczące dawkowania antybiotyków u otyłych osób dorosłych wskazują na fakt, iż otyłość jest istotnym czynnikiem mogącym przyczynić się do niepowodzenia terapii amoksycyliną i wymaga stosowania większych dawek tego antybiotyku. W badaniach nad farmakokinetyką (PK) amoksycyliny stwierdzono, że stosowanie większych dawek znacząco zwiększa jej objętość dystrybucji ( $V_d$ ), która wynosiła:  $7,57 \pm 12,96$  l i  $44,20 \pm 17,85$  l, odpowiednio u pacjentów z prawidłową masą ciała i otyłych. W związku z czym dawkę amoksycyliny znormalizowano u osób otyłych w oparciu o TBW, przy czym pozostałe parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie [4]. Ponadto, badania przeprowadzone przez Soaresa i wsp. [5] wykazały znacznie zmniejszone wartości parametrów farmakokinetycznych, takich jak pole pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu (ang. *Area under the curve*, AUC) i stężenie maksymalne we krwi ( $C_{max}$ ) u pacjentów otyłych w porównaniu do zdrowych (AUC wynosiło  $34,18 \pm 12,94$  i  $26,88 \pm 9,24$  mg·h/l,  $C_{max}$   $12,12 \pm 4,06$  i  $9,66 \pm 2,93$  mg/l, odpowiednio dla pacjentów zdrowych i otyłych), co wiąże się ze zmniejszoną ekspozycją pacjentów na lek i ryzykiem niepowodzenia farmakoterapii. Na podstawie wykazanych zmian w wyżej wspomnianych badaniach PK/PD zalecane jest stosowanie amoksycyliny u osób otyłych w górnych granicach dawkowania w połączeniu z kwasem klawulanowym, tylko gdy terapia jest tolerowana przez pacjentów [4,5].

Piperacylina to przedstawiciel z grupy antybiotyków β-laktamowych stosowany w połączeniu

z tazobaktamem. W analizie badań przeprowadzonej przez Meng i wsp. opisano zwiększoną objętość dystrybucji oraz w kilku przypadkach zwiększony klirens nerkowy piperacyliny u pacjentów otyłych. U otyłych pacjentów krytycznie chorych z występującą posoczną odnotowano dużą zmienność międzyosobniczą stężenia piperacyliny w surowicy krwi. Zwiększony klirens nerkowy antybiotyku (>100 ml/min) został zidentyfikowany jako czynnik ryzyka nieskuteczności terapii z uwagi na większą eliminację leku. Wskazuje się na konieczność prowadzenia dalszych badań PK/PD piperacyliny, ponieważ wyniki dotychczasowych obserwacji sugerują korzyści ze stosowania wyższych dawek i przedłużonych infuzji antybiotyku w przypadku wyższych wartości minimalnego stężenia hamującego (ang. *minimal inhibitory concentration*, MIC) bakterii u pacjentów otyłych i z większym klirensiem [4].

Skupiając się na farmakokinetyce cefalosporyn wśród pacjentów otyłych warto zwrócić uwagę na metabolizm tych antybiotyków i stopień ich wiązania z białkami. Ze względu na swój hydrofilowy charakter, cefalosporyny wykazują różny stopień wiązania z białkami, co ogranicza ich przenikanie do tkanki tłuszczowej [4]. W większości wydalane są głównie z moczem, w związku z czym ważnym parametrem oznaczonym w trakcie stosowania wspomnianych leków będzie klirens nerkowy. Zarówno zwiększenie wielkości nerek, jak i nerkowego przepływu krwi u pacjentów z otyłością może powodować niższe stężenia cefalosporyn, co wyjaśnia, dlaczego tylko 25-50% otyłych pacjentów osiąga docelowe stężenia β-laktamów przy standardowym dawkowaniu [6]. Pacjenci z otyłością często borykają się także z chorobami układu sercowo-naczyniowego, co skutkuje zmienioną objętością dystrybucji, niskim stężeniem albumin w osoczu oraz zmienionym klirensiem nerkowym [7]. Wspomniane zmiany będą wpływały na zmniejszony efekt terapeutyczny i skuteczność leków przy standardowym dawkowaniu.

Karbapenemy ulegają metabolizmowi przez nerkową dihydropeptydazę-1, dlatego należy je stosować w połączeniu z inhibitorem tego enzymu – cylastatyną. Ponadto z tego względu u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek, należy zmodyfikować dawkę. Parametry farmakokinetyczne mogą się różnić w zależności od rodzaju leku, stanu pacjenta i jego nerek [8]. Etrapezem charakteryzuje się najdłuższym biologicznym okresem półtrwania ( $t_{0,5}$ ) z grupy karbapenemów oraz dużym

stopniem wiązania z białkami (80-95%) [6]. W przeprowadzonych badaniach klinicznych, wykazano, że dla osób otyłych dawka 1 g/24 h etrapenemu jest wystarczająca dla leczenia umiarkowanych i ciężkich zakażeń stopy cukrzycowej oraz powikłanych infekcji wewnątrzbrzusznych. Wskaźniki wyleczeń były podobne dla osób otyłych i tych z prawidłową masą ciała, a otyłość nie stanowiła czynnika ryzyka niepowodzenia leczenia. Dawka 1 g w okresie okołoperacyjnym u otyłych pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, związana była z mniejszą liczbą zakażeń miejsca operowanego w porównaniu do innych antybiotyków [5].

W przypadku meropenemu otyłość wpływa nieznacznie na wzrost jego parametrów farmakokinetycznych (PK), takich jak  $V_d$  i  $Cl_{Cr}$  (klirens kreatyniny), niezależnie od tego, czy pacjent jest w stanie krytycznym, czy też nie. Poziom prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego (ang. *Probability of Target Attainment*, PTA) jest na ogół wysoki (powyżej 80%) i podobny dla pacjentów otyłych oraz z prawidłową masą ciała, będących w stanie krytycznym. Zaburzona czynność nerek u otyłych pacjentów może wpływać na efekt terapeutyczny leku. U pacjentów otrzymujących terapię nerkozastępczą (ang. *continuous replacement renal therapy*, CRRT) otyłość nie wpływała na osiągnięcie celów terapeutycznych przy MIC 2 mg/l, u pacjentów otyłych nieotrzymujących takiej terapii, PTA było na ogół niższe [4].

## Aminoglikozydy

Aminoglikozydy są to antybiotyki o działaniu bakteriobójczym, ich działanie polega na zakłócaniu syntezy białek bakteryjnych, w tym tych, które wchodzi w skład błony komórkowej. Ich aktywność bakteriobójcza jest zależna od dawki. Co ciekawe, w wyższych stężeniach aminoglikozydy mogą również bezpośrednio uszkadzać błonę komórkową bakterii. W przypadku aminoglikozydów obserwuje się efekt poantybiotykowy. Do najpopularniejszych przedstawicieli tej grupy antybiotyków zaliczymy:

- I generacja: streptomycynę, neomycynę,
- II generacja: gentamycynę, amikacynę, tobramycynę.

Aminoglikozydy stosowane są w celu wyjałowienia przewodu pokarmowego przed zabiegami chirurgicznymi oraz w leczeniu zapalenia opon mózgowych, zapalenia dróg moczowych i żółciowych, zapalenia wsierdza. A także w leczeniu dżumy, tularemii, czer-

wonki, duru. Mimo swoich zalet mogą powodować poważne działania niepożądane, do których możemy zaliczyć: ototoksyczność, nefrotoksyczność, zahamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, które może prowadzić do bezdechu. W przypadku aminoglikozydów, warto podkreślić, że istotne jest zastosowanie dawkowania pulsowego, które polega na podawaniu większych dawek leku w dłuższych odstępach czasu. Taki schemat pozwala na zmniejszenie ryzyka toksyczności, przy zachowaniu działania farmakologicznego. Dodatkowo, zaleca się, aby stężenie minimalne aminoglikozydów nie przekraczało 2 mg/l, co dodatkowo zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności i ototoksyczności [9,10].

Farmakokinetyka poszczególnych leków w tej grupie jest zbliżona i przebiega liniowo. Mniej jak 1% aminoglikozydów wchłania się z przewodu pokarmowego – dlatego stosowane są drogą parenteralną. Bardzo słabo wiążą się także z białkami osocza. Aminoglikozydy mają charakter hydrofilowy, w niewielkim stopniu przenikają przez błony komórkowe do przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Mają z reguły małą objętość dystrybucji, która może ulegać zwiększeniu w przypadkach takich jak: sepsa, rozległe oparzenia, gorączka, zastoinowa niewydolność serca, zapalenie otrzewnej – wtedy obserwowane jest zmniejszenie stężenia aminoglikozydów w surowicy. Wydalane są na drodze filtracji kłębuszkowej (85–95%) w postaci niezmienionej,  $t_{0,5}$  wynosi ok. 2–3 h. U pacjentów z niewydolnością nerek lub osób starszych czas eliminacji ulega wydłużeniu. Również u noworodków szybkość wydalania jest zmniejszona ze względu na niedojrzałą czynność nerek [11].

Parametrem PK/PD, najlepiej opisującym tę grupę antybiotyków jest stosunek stężenia maksymalnego antybiotyku we krwi ( $C_{max}$ ) do minimalnego stężenia hamującego (MIC). Ustalono, że ten parametr powinien być większy niż 8 ( $C_{max}/MIC > 8$ ) [12]. Innym istotnym parametrem PK/PD dla aminoglikozydów jest stosunek AUC/MIC o zalecanych wartościach 80–100 dla pacjentów krytycznie chorych i 30–50 dla pozostałych [13]. Przez swój hydrofilowy charakter antybiotyki aminoglikozydowe słabo przenikają do tkanki tłuszczowej, przez co kumulują się głównie w płynach zewnątrzkomórkowych. Dlatego u osób otyłych, u których aktualna masa ciała przekracza 30% należnej masy ciała IBW, aby obliczyć potrzebną dawkę, należy zastosować ABW [14]. Z kolei dawkowanie aminoglikozydów u pacjentów z zaburzeniami nerek

wymaga modyfikacji, polegającej na redukcji dawki antybiotyku przy zachowaniu tego samego przedziału dawkowania lub bez redukcji dawki należy wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami. Dobrym parametrem w ocenie funkcji nerek jest klirens kreatyniny obliczany ze wzoru Cockrofta-Gaulta [14,15].

## Antybiotyki glikopeptydowe

### Wankomycyna

Wankomycyna należy do antybiotyków glikopeptydowych. Działa bakteriobójczo na bakterie Gram-dodatnie poprzez hamowanie syntezy prekursora mureiny – D-alanylo-D-alaniny [16]. Obecnie wykorzystywana jest jako lek pierwszego rzutu w zakażeniach MRSA (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – metycylino-oporny *Staphylococcus aureus*) [17].

Próby rozwiązania problemu właściwego dawkowania antybiotyku są podejmowane od wielu lat, głównie z powodu wąskiego indeksu terapeutycznego oraz wysokiego ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności w trakcie terapii. Zagrożenie to wzrasta w wyniku potencjalnej kumulacji leku w organizmie [18]. Zalecane jest terapeutyczne monitorowanie leku, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek, wątroby lub otyłych, dla których istnieje wysokie ryzyko uzyskania subterapeutycznego stężenia [19].

Nie należy zapominać, że w przypadku osób otyłych parametry farmakokinetyczne, takie jak klirens nerkowy i objętość dystrybucji, odbiegają od normy i są znacznie większe względem pacjentów zdrowych [18,20]. W 2020 r. pojawił się konsensus w sprawie sposobu dawkowania wankomycyny m.in. dla osób otyłych przy poważnych infekcjach MRSA. Wytyczne zalecają monitorowanie 24-godzinnego pola pod krzywą AUC [16,18].

W przypadku dawki nasycającej, która jest zależna od objętości dystrybucji, wynoszącej na podstawie najnowszych badań ok. 0,5 l/kg lub niezależnie od masy 75 l, zaleca się stosowanie dawki 20-25 mg/kg. Dawka podtrzymująca zależy od klirensu wankomycyny. Jednak mając na uwadze, że populacyjne modele mogą stanowić tylko wartości orientacyjne, w celu optymalizacji terapii zaleca się częste monitorowanie AUC [5,18,21].

Ocena ryzyka nefrotoksyczności, dokonana przez Amanda Wolfe i wsp. potwierdza zmniejszenie częstości jej występowania, dzięki dawkowaniu opartemu na analizie AUC [16].

Jednak nadal poszukiwane są inne metody ustalania schematów dawkowania tego antybiotyku w celu zminimalizowania częstości występowania działań niepożądanych [4].

## Fluorochinolony

W przypadku poprzednich zaleceń dotyczących dawkowania antybiotyków z grupy fluorochinolonów, brak jest wystarczających danych, aby określić dawkowanie ciprofloksacyny, czy moksyflokscacyny u pacjentów otyłych. Rekomendacje dawkowania ciprofloksacyny opierają się na badaniach przeprowadzonych na pacjentach otyłych, ważących powyżej 90 kg, krytycznie chorych, z sepsą, czy poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej. Zalecana dawka ciprofloksacyny w tym przypadku wynosi 400 mg dożylnie co 8 godzin [22]. Aktualne dane dotyczące zmian parametrów farmakokinetycznych ciprofloksacyny w otyłości są sprzeczne. Niektóre badania wskazują na wzrost objętości dystrybucji i klirensu [23], a z kolei w innych stwierdzono brak różnic w wymienionych parametrach [24]. W przypadku pacjentów otyłych poddanych operacji bariatrycznej, których średnia BMI wynosiła  $45 \pm 8,3 \text{ kg/m}^2$ , ustalono jednak, że masa ciała nie miała wpływu na biodostępność, klirens oraz objętość dystrybucji ciprofloksacyny [22].

Przeprowadzona symulacja, opisana przez Meng L. i wsp. wykazała, że u pacjentów otyłych mogą być potrzebne wyższe dawki ciprofloksacyny (na przykład 400 mg co 8 lub 6 godzin), aby uzyskać podobne wartości AUC w tkankach jak u pacjentów bez otyłości, którym podawano 400 mg dożylnie co 12 godzin. Rekomendowana dawka to 400 mg dożylnie co 8 godzin [4].

Parametry farmakokinetyczne lewofloksacyny u pacjentów otyłych nie ulegają zmianie. Sugeruje się jednak, żeby dawkowanie obliczać na podstawie klirensu kreatyniny z wykorzystaniem idealnej masy ciała ( $\text{CrCL}_{\text{IBW}}$ ). Dla wartości  $\text{CrCL}_{\text{IBW}} > 110 \text{ ml/min}$  sugerowana dawka to powyżej 750 mg dożylnie lub doustnie co 24 godziny w przypadku zakażenia patogenami Gram-ujemnymi [4].

W przypadku stosowania moksyflokscacyny i delafloksacyny u pacjentów z otyłością nie wykazano znaczących zmian w farmakokinetyce. Na podstawie ograniczonej liczby danych stwierdza się brak konieczności modyfikowania dawki wymienionych leków antybakteryjnych u osób otyłych [4].

## Lipopeptydy

### Daptomycyna

Daptomycyna wykazuje działanie wobec bakterii Gram-dodatnich [25,26]. Mechanizm działania daptomycyny polega na wiązaniu się (w obecności jonów wapnia) z błonami bakteryjnymi zarówno w fazie wzrostu komórek, jak i stacjonarnej, co wywołuje depolaryzację i prowadzi do zahamowania syntezy białek, DNA i RNA. Prowadzi to do śmierci komórki bakteryjnej z nieznacznym udziałem cytolizy. Oporność na daptomycynę rozwija się stosunkowo wolno, dlatego jest stosowana w terapii zakażeń MRSA, VRSA (ang. *vancomycin-resistant Staphylococcus aureus* – *Staphylococcus aureus* oporny na wankomycynę) oraz VRE (ang. *vancomycin-resistant Enterococcus* – enterokoki odporne na wankomycynę) [25,26].

Tótolli EG. i wsp. wykazali, że u osób otyłych, ekspozycja na lek zwiększa się o 25 - 95% w porównaniu do osób zdrowych, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem uszkodzeń mięśniowo-szkieletowych. Ponadto, większa ekspozycja na ten lek w populacji osób otyłych zwiększa ryzyko wzrostu poziomu kinazy kreatynowej (ang. *creatine kinase*, CK), będącej parametrem określającym m.in. stopień uszkodzenia komórek mięśniowych [25,26].

W badaniach przeprowadzonych przez Butterfield-Cowper i wsp. wykazano, że dawkowanie oparte na TBW u osób otyłych wiązało się z większą ekspozycją na daptomycynę, natomiast stosowanie stałej dawki 500 mg/dobę spowodowało osiągnięcie porównywalnych stężeń leku u osób zarówno otyłych, jak i nieotyłych. Badacze podkreślają, że chociaż wyniki badań podważają dawkowanie daptomycyny za pomocą TBW, to potrzeba nadal więcej danych w tym zakresie w celu ustalenia odpowiedniej dawki [27].

Meng i wsp. w wytycznych z 2022 r. [4] również wskazują na tendencję rezygnacji ze stosowania TBW do ustalenia dawkowania daptomycyny, ze względu na ryzyko toksyczności. Zalecane jest dawkowanie oparte na ABW, choć przy skrajnych masach ciała zalecana jest ostrożność, gdyż klirens i objętość dystrybucji nie rosną proporcjonalnie do masy ciała.

Do grupy lipoglikopeptydów należy dalbawancyna, orytawancyna oraz telawancyna. Badania farmakokinetyczne przy dalbawancynie wykazały zmiany w Cl i zmniejszone wartości AUC wraz ze wzrostem masy ciała, mimo tego nie jest zalecana zmiana dawkowania. Tak samo jest w przypadku orytawancyny, wykazano wysoką skuteczność kliniczną

w badaniach rejestracyjnych, ale nie przeprowadzono szczegółowej analizy dla podgrup pacjentów otyłych, co utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących optymalnego dawkowania. Dawkowanie telawancyny wynosi 10 mg/kg<sub>TBW</sub> na dobę u pacjentów z wartością filtracji kłębuszkowej Cl<sub>Cr</sub>>50 ml/min. Wyniki badań wskazują na nieliniowe zwiększenie AUC i zmniejszenie Cl u pacjentów otyłych, co może wiązać się z większym ryzykiem toksyczności nerkowej. Natomiast zalecana stała dawka 750 mg telawancyny jest bezpieczna i skuteczna u większości pacjentów, jej stosowanie minimalizuje ryzyko wystąpienia działania toksycznego. W przypadku potrzeby uzyskania wyższych stężeń leku u pacjentów otyłych, można rozważyć zwiększenie dawki do 1000 mg lub 10 mg/kg<sub>ABW</sub> na dobę [4].

Podsumowując, dalbawancyna i orytawancyna nie wymagają korekty dawki, a telawancyna powinna być stosowana w dawce 750 mg u większości pacjentów otyłych, ale rozważenie dawki 1000 mg w razie konieczności wyższego stężenia jest możliwe [4].

## Oksazolidynony

### Linezolid i tedizolid

Kolejną grupą antybiotyków są oksazolidynony, do których zaliczają się linezolid oraz tedizolid. Odnotowano, że u pacjentów otyłych występuje subterapeutyczne stężenie linezolidu oraz zmienione parametry farmakokinetyczne (zwiększony Cl oraz V<sub>d</sub>), a u krytycznie chorych pacjentów obserwuje się dodatkowo skrócony t<sub>0,5</sub> i zmniejszone C<sub>max</sub>. Standardowe dawkowanie linezolidu może nie zapewniać odpowiednich poziomów terapeutycznych, dlatego zaleca się stosowanie terapii monitorowanej (ang. *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) z docelowym zakresem stężeń od 2 do 8 mg/l. Zalecenia te szczególnie odnoszą się do pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ stan nerek może mieć większy wpływ na farmakokinetykę linezolidu, niż sama masa ciała pacjenta. Zwiększenie dawki linezolidu może poprawić jego parametry farmakokinetyczne, ale wiąże się również z ryzykiem wystąpienia działania toksycznego, w tym małopłytkowości i anemii. Natomiast dane dotyczące tedizolidu sugerują, że dostosowanie dawki u pacjentów otyłych nie jest konieczne, ale potrzeba więcej badań w tym obszarze. Retrospektywna analiza danych wykazała brak istotnych różnic w AUC u pacjentów otyłych w porównaniu z pacjentami z prawidłową masą ciała [4].

## Polimyksyny

### Kolistyna

Aktualne wytyczne opracowane przez Meng i wsp. [4] zalecają, aby dawki podtrzymujące kolistyny były ustalane w oparciu o funkcję nerek. Zalecenia te oparte są na wynikach populacyjnych badań PK Nation'a i wsp. [28], przeprowadzonych na 214 krytycznie chorych pacjentach o nieprawidłowej masie ciała. Maksymalna dzienna dawka podtrzymująca 360 mg jest zalecana w oparciu o postrzegany próg nefrotoksyczności kolistyny, ale nie oczekuje się, że pozwoli to osiągnąć cele leczenia u pacjentów z  $Cl_{Cr} \geq 80$  ml/min przy MIC 2 mg/l (stanowiący punkt krytyczny dla *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*). Pacjenci otyli często mają wysokie wartości ABW, która jest używana do obliczania  $Cl_{Cr}$ . Fakt ten może być powodem uzyskania wartości  $Cl_{Cr}$  powyżej 80 ml/min. Międzynarodowe wytyczne opracowane przez Meng i wsp. zalecają dawkowanie polimyksyny B w dawce 1,25-1,5 mg/kg<sub>TBW</sub> co 12 godzin w celu osiągnięcia AUC równego 44-53 mg·h/l i średniego stężenia w stanie stacjonarnym około 2 mg/l, przy czym u pacjentów otyłych należy zachować ostrożność przy takim dawkowaniu ze względu na ograniczoną dostępność danych PK. Strategia ta nie została potwierdzona klinicznie, w związku z czym zaleca się przeprowadzenie dalszych badań [4].

### Polimyksyna B

Populacyjne badania PK, przeprowadzone dla polimyksyny B, które obejmowały różnorodną populację otyłych pacjentów, wykazały, że TBW nie była istotnie związana z  $Cl_{Cr}$  lub  $V_d$ . Wyszno wniosek, że  $Cl_{Cr}$  należy skalować w sposób allometryczny (nieliniowy) u chorośliwie otyłych pacjentów, aby uniknąć nadmiernych wartości AUC (obliczonych na podstawie stosunku dawki do  $Cl_{Cr}$ ). Wskazuje się na rolę ABW, a nie TBW w ustalaniu schematów dawkowania u otyłych pacjentów. Wang i wsp. [29] przeprowadzili populacyjne badanie PK polimyksyny B u 25 otyłych pacjentów (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), którego wyniki dodatkowo potwierdzają konieczność używania ABW w celu ustalania wielkości dawek. Potwierdza to opis przypadku pacjenta o masie ciała 200 kg (BMI = 59,7 kg/m<sup>2</sup>, otrzymującego CRRT), który był skutecznie leczony polimyksyną B w dawce obliczonej na podstawie ABW [4].

Biorąc pod uwagę wyniki badań wskazujące na mniejszą skuteczność leczenia, wąskie okno terapeutyczne i większą toksyczność polimyksyn u pacjentów z otyłością, w miarę możliwości należy rozważyć alternatywne antybiotyki. Nefrotoksyczność może zostać ograniczona poprzez prawidłowe dawkowanie przy użyciu IBW z limitem 360 mg na dobę, a polimyksyna B może być dawkowana przy użyciu ABW z limitem 200-249 mg na dobę. Obie strategie mogą nadal nie osiągać docelowych PD polimyksyny B i kolistyny w niektórych okolicznościach, takich jak duże wartości  $Cl_{Cr}$  lub MIC [5].

tyczne i większą toksyczność polimyksyn u pacjentów z otyłością, w miarę możliwości należy rozważyć alternatywne antybiotyki. Nefrotoksyczność może zostać ograniczona poprzez prawidłowe dawkowanie przy użyciu IBW z limitem 360 mg na dobę, a polimyksyna B może być dawkowana przy użyciu ABW z limitem 200-249 mg na dobę. Obie strategie mogą nadal nie osiągać docelowych PD polimyksyny B i kolistyny w niektórych okolicznościach, takich jak duże wartości  $Cl_{Cr}$  lub MIC [5].

### Kotrimoksazol (sulfametoksazol/trimetoprim)

Kotrimoksazol to połączenie sulfametoksazolu i trimetoprimu stosowane w praktyce klinicznej w leczeniu pneumocystozy, ostrego zapalenia ucha środkowego czy biegunki podróżnych [30]. Obecnie brak jest konsensusu dotyczącego korekty dawkowania kotrimoksazolu w zależności od masy ciała. Jedno z badań PK, dotyczące pokrewnego do kotrimoksazolu – sulfafurazolu wykazało, że osoba otyła może wymagać takiej samej dawki, jak osoba o prawidłowej masie ciała [31]. Ponadto w praktyce klinicznej zaleca się stosowanie skorygowanej masy ciała, obliczanej z uwzględnieniem współczynnika korekcji wynoszącego 0,4. Autorzy zwracają uwagę, że dawkowanie powinno być ustalane indywidualnie z regularnym monitorowaniem skuteczności i ryzyka terapii [32]. Zalecana dobowo dawka kotrimoksazolu podawanego dożylnie wynosi 8–20 mg/kg w dawkach podzielonych. U pacjentów z otyłością, dawka poniżej 5 mg/kg na dobę jest uznawana za niewystarczającą do osiągnięcia efektu farmakologicznego [32].

### Fosfomycyna

Zastosowanie kliniczne fosfomycyny ogranicza się do zakażeń układu moczowego z racji jej odpowiedniego stężenia w moczu. Wskazuje się więc, że jest mało prawdopodobne by modyfikacja dawki u osób otyłych miała znaczący wpływ na zmianę skuteczności leczenia zakażeń dróg moczowych [32]. W pierwszym badaniu, oceniającym farmakokinetykę fosfomycyny u pacjentów z otyłością olbrzymią, wykazano, że mniejszy stosunek AUC ISF (płyn śródmiąższowy, ang. *interstitial space fluid*)/MIC (99 w porównaniu ze 181 u pacjentów nieotyłych) wskazuje na gorszą penetrację fosfomycyny do płynu śródmiąższowego. Oznacza to, że u pacjentów otyłych podanie standardowej dawki leku może być nieskuteczne [33]. W badaniu przeprowadzonym przez Busse i wsp. analizowano przenikanie

fosfomycyny u pacjentów otyłych (BMI = 40,0 kg/m<sup>2</sup>) i szczupłych (BMI = 22,6 kg/m<sup>2</sup>). Stwierdzono, że maksymalne stężenie fosfomycyny było o 33,8% niższe u pacjentów z chorobliwą otyłością w porównaniu do osób nieotyłych. Ponadto udowodniono, że przerywana terapia fosfomycyną w dawce 8 g, podawanej trzy razy dziennie, była skuteczna u wszystkich pacjentów otyłych, niezależnie od stopnia nasilenia otyłości [33]. Dawkę fosfomycyny oblicza się na podstawie całkowitej masy ciała pacjenta. Fosfomycyna może być stosowana doustnie w jednorazowej dawce 3 g lub w dwóch dawkach po 2 g co 48 godzin. W przypadku podania dożylnego zaleca się dawkowanie w zakresie 100-300 mg/kg na dobę w trzech dawkach podzielonych [32].

## Linkozamidy

### Klindamycyna

Klindamycyna, jako substancja lipofilna, cechuje się dobrą penetracją do tkanki łącznej, co czyni ją skuteczną w leczeniu zakażeń kości, skóry i tkanek miękkich. W tych przypadkach zaleca się stosowanie maksymalnych dawek. Skuteczność terapii zależy od czasu, w którym stężenie klindamycyny przekracza MIC, choć optymalny czas nie jest ustalony [32]. Bouazza i wsp. [34] badali farmakokinetykę klindamycyny u 50 pacjentów z zapaleniem kości i szpiku. W badanym modelu zauważyli wpływ masy ciała na klirens klindamycyny. Autorzy wskazują, że zwykła dawka 600 mg podawana trzy razy dziennie była skuteczna u pacjentów do 75 kg masy ciała. Natomiast u osób z wyższą masą ciała badacze zalecają zwiększenie dawki do 900 mg, podawanej co 8 godzin [34]. W literaturze zaleca się dostosowywanie dawki klindamycyny do masy ciała pacjenta, posługując się całkowitą masą ciała. Ze względu na bezpieczny profil działań niepożądanych oraz właściwości farmakokinetyczne klindamycyny, lek ten można stosować w wyższych dawkach (do 1200 mg co 6 godzin) bez większego ryzyka [31]. Zalecana dawka u pacjentów otyłych wynosi 900 mg co 8 godzin [32].

## Nitroimidazole

### Metronidazol

W przypadku metronidazolu brak jest jednoznacznych dowodów na konieczność dostosowywania dawki u osób otyłych. Jego skuteczność zależy głównie od maksymalnego stężenia we krwi. W badaniu Pai i wsp. wykazano, że stężenie metronidazolu w osoczu i tkance tłuszczowej po podaniu tej samej dawki leku

jest podobne u pacjentów otyłych i osób z prawidłową masą ciała, poddawanych planowym operacjom jelita grubego [35]. W innym badaniu wykazano, że stężenie metronidazolu w płynie śródmiąższowym u pacjentów z prawidłowym BMI było wyższe niż u pacjentów z otyłością, co sugeruje zasadność rozważenia zwiększenia dawki u osób z nadmierną masą ciała [36]. Zaleca się, aby dawkowanie metronidazolu obliczać na podstawie całkowitej masy ciała. Dawka nasycająca to 15 mg/kg (maksymalnie 1 g), natomiast dawka podtrzymująca wynosi 7,5 mg/kg (maksymalnie 500 mg) co 6–8 godzin [32].

## Tetracykliny

Podstawowym wskaźnikiem PK/PD dobrze korelującym ze skutecznością antybiotykoterapii w grupie tetracyklin jest stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godzin (AUC<sub>24</sub>/MIC) [32]. Substancje tej grupy charakteryzują się znaczną lipofilnością. Badania wykazały, że tygecyklina jest skuteczna zarówno u osób o prawidłowej masie ciała, jak i u osób otyłych, co pozwala na stosowanie takich samych dawek w obu grupach pacjentów. W metaanalizie Rosso i wsp. zbadano wpływ doksycykliny na efektywność leczenia trądziku różowatego u pacjentów o zróżnicowanej masie ciała, w tym u osób z otyłością. Stwierdzono, że skuteczność leczenia nie zależała od masy ciała, co potwierdził współczynnik korelacji poniżej 0,75 [37]. Sugeruje się jednak, że większa lipofilność doksycykliny w porównaniu z tetracykliną może mieć wpływ na jej dawkowanie u pacjentów z otyłością, choć brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających tę zależność [31]. Obecnie rekomenduje się stosowanie tygecykliny w dawce początkowej 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin, niezależnie od masy ciała pacjenta [38]. W przypadku doksycykliny dawka dobową u dorosłych do 70 kg wynosi 200 mg jednorazowo i 100 mg w jednorazowej dawce dobowej. W bardzo ciężkich zakażeniach i w przypadku osób powyżej 70 kg zaleca się zwiększenie dawki dobowej do 200 mg [39].

## Podsumowanie

Prawidłowe dawkowanie antybiotyków u pacjentów otyłych jest kluczowe dla zapewnienia skutecznej i bezpiecznej terapii, ponieważ nadmierna masa ciała wpływa na farmakokinetykę tych leków, zmieniając ich wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie. Te modyfikacje mogą prowadzić zarówno do zwiększo-



nego ryzyka toksyczności, jak i subterapeutycznych stężeń leku. Wybór odpowiedniego wskaźnika masy ciała do obliczenia dawki antybiotyku powinien uwzględniać farmakokinetyczne i farmakodynamiczne właściwości danego leku oraz stopień otyłości pacjenta. Kluczowe znaczenie ma także monitorowanie stężeń leku we krwi oraz bieżąca obserwacja kliniczna pacjenta. Indywidualizacja dawkowania u osób otyłych jest niezbędna do osiągnięcia optymalnych parametrów terapeutycznych i minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Aleksandra Pawska  
Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej,  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań  
☎ (+48) 501 406 945  
✉ aleksandrapawska@gmail.com

### Piśmiennictwo/References

1. Pawska A, Sarnowski K, Bayraktar D, i wsp. Zmiany farmakokinetyki leków przeciwbakteryjnych w otyłości – część I. *Farm Współcz.* 2024;17:182-91.
2. Szałek E, Grześkowiak E, Kamińska A. Wpływ otyłości na farmakokinetykę leków. *Farm Współcz.* 2008;1:147-51.
3. Torliński T, Janicki PK. Farmakologia kliniczna anestetyków w otyłości. *Farm Współcz.* 2008;1:27-34.
4. Meng L, Mui E, Ha DR, et al. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. *Pharmacotherapy.* 2023;43(3):226-46. doi: 10.1002/phar.2769.
5. Soares ALPP, Montanha Maiara C, Alcantara Conrado DS, et al. Pharmacokinetics of amoxicillin in obese and nonobese subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(8):3227-33. doi: 10.1111/bcp.14739.
6. Fanton D'Andon C, Correia P, Rigai J, et al. Ceftazidime dosing in obese patients: is it time for more? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(4):277-84. doi: 10.1080/17425255.2022.2080052.
7. Poltak J, Connors C, Wungwattana M, et al. Pharmacokinetics of cefazolin in patients with obesity undergoing surgery requiring cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(8):2942-7. doi: 10.1053/j.jvca.2022.01.029.
8. Woron J, Kowalska-Krochmal B. Karbapenemy – mikrobiologia i farmakologia. *Forum Zakażeń.* 2020;11(2):81-8. doi: 10.15374/FZ2020015.
9. Mutschler E. *Farmakologia i Toksykologia.* Wrocław: MedPharm Polska; 2013.
10. Janiec W. *Kompendium farmakologii.* Warszawa: PZWL; 2005.
11. Gruchlik A, Kochan M. Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. Based on population pharmacokinetic data determination of the loading dose, maintenance dose and dosage interval. *Farm Pol.* 2021;77(2):63-70. doi: 10.32383/farmopol/134704.
12. Szałek E, Tomczak H, Smuszkiewicz P, i wsp. Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii. *Anest Ratow.* 2009;3:88-93.
13. Bland CM, Pai MP, Lodise TP. Reappraisal of contemporary pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for informing aminoglycoside dosing. *Pharmacotherapy.* 2018;38(12):1229-38. doi: 10.1002/phar.2193.
14. Mui E. Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline. 2012; reviewed 2021. <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-Aminoglycoside-Dosing-Guide.pdf> (dostęp: 21.01.2025).
15. Department of Health. Aminoglycoside dosing in adults. May 2018. [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/713323/aminoglycoside-guidelines.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0019/713323/aminoglycoside-guidelines.pdf) (dostęp: 21.01.2025).
16. Wolfe A, Bowling J, Short MR, et al. Assessing nephrotoxicity associated with different vancomycin dosing modalities in obese patients at a community hospital. *Hosp Pharm.* 2022;57(4):532-9. doi: 10.1177/00185787211055791.
17. Smit C, Wasmann RE, Gouloze SC, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in obesity: finding the optimal dose for (morbidly) obese individuals. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(2):303-17. doi: 10.1111/bcp.14144.
18. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-64. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
19. Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(4):e00420. doi: 10.1002/prp2.420.
20. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(6):634-49. doi: 10.1097/QCO.0b013e328359a4c1.
21. Erstad BL, Matthias KR, Nix DE. Vancomycin dosing in patients with obesity. *Am J Health Syst Pharm.* 2022;79(22):2058-69. doi: 10.1093/ajhp/zxac229.
22. Van Rhee KP, Smit C, Wasmann RE, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics after oral and intravenous administration in (morbidly) obese and non-obese individuals: A prospective clinical study. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(8):1167-75. doi: 10.1007/s40262-022-01130-5.
23. Chen M, Nafziger AN, Drusano GL, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1222-7.

24. Borracci T, Adembri C, Accetta G, et al. Use of the parenteral antibiotic ertapenem As short term prophylaxis in bariatric surgery: a Pharmacokinetic-pharmacodynamic study in class III obese female patients. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(9):1005-11.
25. Tótolí EG, Garg S, Salgado, HRN. Daptomycin: Physicochemical, analytical, and pharmacological properties. *Ther Drug Monit.* 2015;37(6):699-710. doi: 10.1097/FTD.0000000000000222.
26. Gregoire N, Chauzy A, Buyck J, et al. Clinical pharmacokinetics of daptomycin. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(3):271-81. doi: 10.1007/s40262-020-00968-x.
27. Butterfield-Cowper JM, Lodise TP, Pai MP. A fixed versus weight-based dosing strategy of daptomycin may improve safety in obese adults. *Pharmacotherapy.* 2018;38(9):981-5. doi: 10.1002/phar.2157.
28. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis.* 2017;64(5):565-71. doi: 10.1093/cid/ciw839.
29. Wang P, Zhang Q, Feng M, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in obese patients for resistant gram-negative infections. *Front Pharmacol.* 2021;12:754844. doi:10.3389/fphar.2021.754844.
30. Charakterystyka produktu leczniczego – Biseptol 120. [http://chpl.com.pl/data\\_files/Biseptol\\_120\\_480\\_960.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/Biseptol_120_480_960.pdf) (dostęp: 21.01.2025).
31. Shank BR, Zimmerman DE. Demystifying drug dosing in obese patients. 2015;22-8. <https://doi.org/10.37573/9781585284825>.
32. Castro-Balado A, Valera-Rey I, Mejuto B, et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024;68(5):e01719-23. doi: 10.1128/aac.01719-23.
33. Busse D, Simon P, Petroff D, et al. High-dosage fosfomicin results in adequate plasma and target-site exposure in morbidly obese and non-obese nonhyperfiltration patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(6):e02302-21. doi: 10.1128/aac.02302-21.
34. Bouazza N, Pestre V, Jullien V, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(6):971-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04292.x.
35. Pai MP, Matvekas A, Rajanayake K, et al. Metronidazole dosing in patients with and without obesity undergoing colorectal surgery: Should body size or composition be a factor? *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(Supplement\_2):ofad500.2172. doi: 10.1093/ofid/ofad500.2172.
36. Dorn C, Petroff D, Stoelzel M, et al. Perioperative administration of cefazolin and metronidazole in obese and non-obese patients: A pharmacokinetic study in plasma and interstitial fluid. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(8):2114-20. doi: 10.1093/jac/dkab143.
37. Del Rosso JQ, York JP, Bhatia N. Effective Treatment of Inflammatory Lesions of Rosacea with Subantibiotic Dose Doxycycline Irrespective of Patient Weight or Baseline Lesion Count Severity. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022;15(11):69-74.
38. Charakterystyka produktu leczniczego – Tigecycline TZF, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37107/characteristic> (dostęp: 21.01.2025).
39. Charakterystyka produktu leczniczego – Doxycyclinum FARMA-PROJEKT, 100 mg, kapsułki twarde. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2061/characteristic> (dostęp: 21.01.2025).