



Обзорная статья

УДК [613.25 : 615.33] :615.015.3.019.941

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-11-21>

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ И ВВЕДЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

И. Р. СВЕЧКАРЕВА¹, А. Х.-М. ВАЛЕЕВА¹,
Т. И. БУШЕВА¹, А. С. КОЛБИН^{1,2}¹Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия^{1,2}Санкт-Петербургский государственный университет,
Медицинский институт, Санкт-Петербург, Россия*Поступила в редакцию 28.01.2025; одобрена после рецензирования 25.02.2025; принята к публикации 19.03.2025*

Резюме

Ожирение представляет определенную проблему в подборе медикаментозной терапии, требуя особого внимания при дозировании лекарственных средств, включая антибактериальные препараты. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры у пациентов с ожирением могут существенно отличаться от таковых в общей популяции, что влияет на эффективность и безопасность антибиотикотерапии. Целью настоящего обзора является анализ текущих данных о дозировании антибиотиков среди пациентов с ожирением для оптимизации клинической практики и улучшения исходов лечения.

Исследование включает анализ современных научных публикаций, клинических рекомендаций и фармакокинетических данных, касающихся применения антибиотиков у пациентов с ожирением. Особое внимание уделяется изменению объема распределения, клиренсу, и коррекции доз в зависимости от индекса массы тела и других метаболических изменений, связанных с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, антибактериальные препараты, объем распределения, режим дозирования

Для цитирования: Свечкарева И. Р., Валеева А. Х.-М., Бушева Т. И., Колбин А. С. Особенности выбора режима дозирования и введения антибактериальных препаратов у пациентов с ожирением. Обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025;104(1):11–21. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-11-21>.

* **Автор для переписки:** Изабелла Размиковна Свечкарева, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: Bellaliza@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5400-2306>.

Review article

PECULIARITIES OF CHOICE OF DOSING REGIMEN AND ADMINISTRATION OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN OBESE PATIENTS

IZABELLA R. SVECHKAREVA¹, ALTYNAI H.-M.
VALEEVA¹, TATIANA I. BUSHEVA¹, ALEXEY S. KOLBIN^{1,2}Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
Medical Faculty, St. Petersburg, Russian Federation*The article was submitted 28.01.2025; approved after reviewing 25.02.2025; accepted for publication 19.03.2025*

Summary

Obesity poses a particular challenge in the selection of drug therapy, requiring special attention to the dosing of drugs, including antibacterial drugs. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in obese patients may differ significantly from those in the general population, which affects the efficacy and safety of antibiotic therapy. The purpose of this review is to analyze current data on antibiotic dosing in obese patients to optimize clinical practice and improve treatment outcomes. The study includes an analysis of current scientific publications, clinical guidelines, and pharmacokinetic data regarding the use of antibiotics in obese patients. Particular attention is paid to changes in distribution volume, clearance, and dose adjustment depending on body mass index and other metabolic changes associated with obesity.

Keywords: obesity, antibacterial drugs, volume of distribution, dosage regimen

For citation: Svechkareva I. R., Valeeva A. H.-M., Busheva T. I., Kolbin A. S. Features of the choice of dosage regimen and administration of antibacterial drugs in patients with obesity. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):11–19. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-11-19>.

* **Corresponding author:** Izabella R. Svechkareva, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: Bellaliza@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6681-232X>.

Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [54].

По данным ВОЗ в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых (от 18 лет и старше) имели избыточный вес (эти же данные указаны в отчете за 2020 г.), из них свыше 650 млн страдали ожирением [53]. Согласно данным Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) — международной экономической организацией — 35

развитых стран мира, с проблемами ожирения сталкиваются 19,6% россиян [55].

Согласно этиологическому принципу ожирение классифицируется на [20]:

I. первичное (экзогенно-конституциональное, алиментарное) ожирение;

II. вторичное (симптоматическое) ожирение, в структуре которого выделяют:

- ожирение с установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением);
- церебральное ожирение (адипозогенное ожирение, синдром Пехкранца-Бабинского-Фрелиха) вследствие опухолей головного мозга, диссеминации системных поражений и инфекционных заболеваний, психических заболеваний;
- ожирение вследствие эндокринопатий: заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, гипотиреозное, гиповариальное;
- ятрогенное ожирение на фоне приема лекарственных препаратов, способствующих увеличению массы тела [54];

Классификация ожирения по индексу массы тела, ВОЗ, 1997 г. [53]:

- менее 25 — вес в пределах нормальных значений; риск сопутствующих заболеваний обычный;
- от 25 до 29,9 — есть небольшой избыток массы, предожирение; риск сопутствующих заболеваний повышенный;
- от 30 до 34,9 — первая степень ожирения; риск сопутствующих заболеваний высокий;
- от 35 до 39,9 — вторая степень ожирения; риск сопутствующих заболеваний высокий; риск сопутствующих заболеваний очень высокий;
- от 40 — третья степень ожирения; риск сопутствующих заболеваний чрезвычайно высокий.

Ожирение представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения, характеризующуюся чрезмерным накоплением жировой ткани в организме и связанную с рядом метаболических и физиологических изменений. Это состояние влияет не только на общественное здоровье и качество жизни пациентов, но и на фармакокинетику лекарственных средств, в том числе антибиотиков.

Фармакокинетика у пациентов с ожирением

У пациентов с ожирением происходят физиологические изменения, которые могут влиять на концентрацию антимикробных препаратов (АМП) в сыворотке крови и должны учитываться при на-

значении лекарственных препаратов (ЛП). Данные изменения могут влиять на различные стадии, через которые проходит лекарство от его введения до терапевтического ответа и окончательного выведения.

Абсорбция

Всасывание лекарств при энтеральном введении — сложный процесс, на который влияют такие факторы, как лекарственная форма и физико-химические свойства ЛП, функции желудочно-кишечного тракта, прием пищи, сопутствующие ЛП и в том числе воздействие ксенобиотиков окружающей среды [1, 2]. У пациентов с ожирением наблюдается замедленная эвакуаторная функция желудка, возможно, из-за диеты с высоким содержанием жиров или растяжения желудка, что может способствовать более низкой максимальной концентрации лекарства (C_{max}) или снижению его всасывания [4, 5].

При парентеральном введении ЛП также могут быть изменения эффективности абсорбции, например, внутримышечные инъекции у пациентов с избыточной массой тела, могут быть непреднамеренно введены глубоко подкожно [5]. Текущие ограниченные данные показывают, что неясно, какую роль эти факторы могут играть в абсорбции лекарств у пациентов с ожирением [6].

Объем распределения

Объем распределения (V_d) зависит от физико-химических свойств ЛП и его переноса из крови в ткани, способности проникать через мембраны, распределяться в различных тканях, в том числе жировой [7]. У пациентов с ожирением обычно наблюдается увеличенный V_d из-за увеличения жировой и сухой мышечной массы. Тем не менее, если препарат не распределяется в жировой ткани (например, гидрофильные ЛП), V_d может переоцениваться на основе фактической массы тела, так как при ожирении изменяется компонентный состав, который не учитывает индекс массы тела (ИМТ).

Изменение содержания жидкости, мышечной и жировой ткани в организме при некоторых заболеваниях и физиологических состояниях также отражается на V_d ЛС. Так, V_d гидрофильных препаратов повышается при задержке жидкости в организме и снижается при уменьшении мышечной массы, поэтому при расчете доз таких препаратов с учетом фактической массы тела V_d может быть переоценен. V_d липофильных средств повышается при увеличении жировой ткани в организме и снижается при истощении, следовательно, при расчетах доз липофильных препаратов применимо учитывать фактическую массу тела.

Таким образом, увеличение жировой ткани может увеличить Vd липофильных агентов, в то время как увеличение мышечной массы тела (которая может составлять 20–40 % у человека с избыточным весом) и увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) могут увеличить Vd гидрофильных препаратов [8]. Vd особенно важен при определении тактики периоперационной антибактериальной профилактики в хирургии, когда необходимо поддержание высоких концентрация в тканях (в том числе кожной и жировой) на протяжении всей операции, а перфузия в этих тканях достаточно низкая. По оценкам, локальный приток крови в жировую ткань составляет всего 5 % сердечного выброса, в то время как мышечная ткань получает около 73 % кровоснабжения [9]. Поэтому у людей с ожирением может наблюдаться плохая периферическая перфузия, что приводит к более низким концентрациям антимикробных препаратов в подкожной жировой ткани [10].

Связывание с белками плазмы

Ожирение не оказывает существенного влияния на связывание с альбумином лекарственных средств, но у пациентов с ожирением повышается плазменная концентрация кислого α 1-гликопротеина и свободных жирных кислот, поэтому изменения в связывании АМП с белками могут увеличивать или уменьшать их Vd [11, 12]. Существует положительная корреляция между уровнем кислого α 1-гликопротеина и связыванием ванкомицина с белками крови, но клиническая значимость все еще неясна [13, 14]. Высокие концентрации свободных жирных кислот связаны со значительным снижением связывания диклоксациллина и сульфаметоксазола с белками, но они также связаны с увеличением связывания бензилпенициллина и цефокситина с белками плазмы крови [11]. Влияние этих данных на изменение режима дозирования остается неясным.

Клиренс

Клиренс (Cl) — это параметр фармакокинетики, оказывающий наибольшее влияние на клиническое применение ЛП. В отличие от Vd, физические и химические свойства препарата практически не влияют на клиренс, поскольку этот параметр в основном регулируется физиологическими особенностями организма. Для любого органа клиренс можно определить как объем плазмы крови, который полностью очищается от ЛП элиминирующим органом за единицу времени. Клиренс зависит от притока крови к органу и способности органа элиминировать ЛП [7].

Ожирение связано с увеличением объема печени из-за жировой инфильтрации, но без увеличения метаболической емкости, что приводит к риску стеатоза, гепатита и фиброза, изменяя печеночный кровоток и влияя на печеночный клиренс ЛП. Среди ферментов цитохрома P450, связанных с метаболизмом фазы I, наблюдается повышение уровней CYP2E1 и, возможно, CYP1A2 и CYP2C9, и снижение уровня CYP3A4 [15]. Относительно CYP2C19 и CYP2D6 отсутствуют убедительные данные [16].

Влияние ожирения на почечный клиренс неясно. Увеличение массы органа при ожирении может увеличить функциональность почек и почечный кровоток у пациентов с ожирением, что может повлиять на скорость элиминации, хотя размер или вес органа могут не полностью отражать его функцию. Ожирение является фактором риска в развитии артериальной гипертензии и сахарного диабета, что затрудняет оценку влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [17]. Кроме того, на оценки клиренса влияет используемый индекс [8]. В настоящее время не существует единого, хорошо проверенного индекса веса для характеристики клиренса препарата у людей с ожирением.

Существует три фармакокинетических/фармакодинамических параметра, связанных с антимикробной эффективностью. Отношение пиковой концентрации сыворотки к минимальной подавляющей концентрации (МПК). Например, аминогликозиды, фторхинолоны и даптомицин показывают зависимость от концентрации бактерицидную активность. Увеличение их концентраций от уровней немного выше МПК к уровням намного выше МПК увеличивает скорость и степень их бактерицидной активности. Процент времени выше МПК, на примере бета-лактамов является наиболее эффективным, когда сывороточные уровни свободного препарата (препарата, не связанного с белками плазмы) превышают МПК в течение $\geq 50\%$ времени. Показатель отношения площади под фармакокинетической кривой (AUC) в течение 24-часового периода дозирования к МПК. Антимикробная активность ванкомицина, тетрациклинов и клиндамицина зависит от времени экспозиции и лучше всего описывается соотношением AUC-МПК.

Основные группы антибиотиков

Аминогликозиды

Аминогликозиды — это гидрофильные АМП с низким уровнем объема распределения, элиминация которых происходит через почки и пропорционально СКФ. Активность данной группы антибиотиков зависит от концентрации. У пациентов с ожирением увеличивает

ся объем распределения гидрофильных ЛП, а функция почек обычно выше, чем у пациентов с нормальным весом из-за увеличенного размера почек [18]. Эти два фактора могут привести к снижению концентрации антибиотиков в плазме крови. Однако, поскольку дозы аминогликозидов рассчитываются по весу, использование фактической массы тела приведет к назначению избыточных доз, поэтому рекомендуется расчет с учетом показателя скорректированной массы тела (СМТ) и коэффициентом коррекции 0,4, поскольку, по оценкам, 40% дозы распределяется на жировую ткань [20, 21]. Скорректированная масса тела рассчитывается по формуле [19]:

$$\text{ИДМТ} + [C \times (m - \text{ИДМТ})]$$

Обозначения: ИДМТ – идеальная масса тела, С – коэффициент коррекции, m – масса тела

Текущая рекомендация заключается в том, чтобы использовать СМТ для расчета начальной дозы и корректировать следующие дозы с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Рекомендуется корректировать дозу в соответствии с функцией почек, но неясно, какое уравнение для расчета почечного клиренса является лучшим. Некоторые авторы отдают приоритет использованию MDRD и СК-ЕРІ или по Кокрофту-Голду [20, 21], однако доказательств недостаточно, поэтому формула Кокрофта-Голда продолжает широко использоваться в клинической практике.

Бета-лактамы АМП

Бета-лактамы антибиотиков в силу своей гидрофильности элиминируются преимущественно через почки, следовательно, корректировка дозирования требуется обычно пациентам, у которых имеется либо увеличение, либо уменьшение функциональности данного органа [22]. Чаще всего клиницисты акцентируют внимание именно на гипофильтрации, что является не совсем верным у пациентов с ожирением, так как чаще на начальных стадиях у них может наблюдаться гиперфильтрация [23].

Также у данной группы отмечается более высокая восприимчивость к инфекционным заболеваниям в связи с нарушением целостности сосудов и кровотока. В клинической практике, когда речь идет о неэффективности терапии, не учитывается, что возможно у пациента не только нарушение микроциркуляции в тканях, но и субтерапевтические концентрации ЛП в тканях. Это приводит не только к неэффективности лечения, но и к большей вероятности роста патогенов, устойчивых к антибиотикам [24]. На примере проблемы дозирования цефуроксима у пациентов с повышенной массой тела, у дан-

ной группы исследуемых чаще отмечаются риски послеоперационных инфекционных осложнений, что может быть связано и с увеличением времени проведения операции. В таком случае можно рассмотреть возможность непрерывной инфузии АМП во время операции [25].

На данный момент в клинических рекомендациях для лечения инфекционных заболеваний отсутствуют рекомендации по коррекции дозирования бета-лактамы антибиотиков относительно веса пациента [26, 27, 28].

Возможно рассмотрение вопроса терапии максимально допустимыми дозами АМП с целью предотвращения субтерапевтических концентраций антибиотиков у пациентов с ожирением.

Фторхинолоны

Фторхинолоны – это группа гидрофильных антибиотиков, среди которых лишь левофлоксацин является относительно амфифильным. Исследования данной группы антибиотиков достаточно противоречивы. К примеру, ципрофлоксацин продемонстрировал разные показатели концентрации в плазме крови у пациентов с ожирением и без него при однократном введении 400 мг внутривенно [29]. Были сделаны попытки внести поправочный коэффициент 0,45 (согласно данному методу, необходимо добавить к идеальной массе пациента 45% от избыточной массы тела) [30]. Однако в исследовании U. M. Hollenstein et al. (2001) [31] сравнили 12 пациентов с нормальной массой тела и 12 пациентов с ожирением, дозирование ципрофлоксацина осуществлялось с использованием поправочного коэффициента. В дальнейшем при измерении концентрации ципрофлоксацина в плазме крови уровни были повышены у пациентов с ожирением (9,97±5,64 мкг/мл, P<0,05) в сравнении с пациентами с нормальной массой тела 2,59±1,06 мкг/мл, P<0,05). В дальнейшем было решено отказаться от предложенной формулы с использованием поправочного коэффициента [31]. Таким образом, фторхинолоны имеют смысл дозировать в максимально допустимых дозировках согласно инструкции по медицинскому применению (ИМП).

Макролиды

Макролиды являются липофильными антибиотиками, которые характеризуются нефро-, ото- и нейротоксичным влиянием на организм. Несмотря на фармакологические свойства данных ЛП, они демонстрируют положительную клиническую эффективность при лечении стандартными дозами как среди пациентов с нормальной массой тела, так и с ожирением [32].

Тетрациклины

Данная группа обладает большим показателем липофильности, что должно сильно влиять на их распределение, особенно при повышенной массе тела. Однако реальные клинические данные несколько отличаются от теоретических предпосылок. Доксциклин достаточно эффективен при терапии стандартными дозами, поэтому ему коррекция не требуется [33].

Линкозамиды

Клиндамицин является липофильным антибиотиком с хорошим распределением в тканях, что позволяет его использовать для лечения инфекций кожи и мягких тканей. В данном случае физико-химические свойства препарата вполне предсказуемо привели к его перераспределению в организме с большей жировой массой. В исследовании, посвященном определению концентрации клиндамицина в костях человека, был сделан вывод, что стандартная дозировка эффективна лишь на пациентах до 75 кг (600 мг 3 раза в день), у пациентов с массой более 75 кг рекомендована доза 900 мг 3 раза в день [34, 35].

Оксазолидинон

Линезолид является умеренно липофильным антибиотиком, в связи с чем обладает хорошим распределением в мягких тканях. В связи с предполагаемым распределением в жировой ткани существуют рекомендации зарубежных авторов о режиме дозирования 600 мг раз в 8 часов, однако в ИМП, утвержденной в Российской Федерации, максимально допустимая доза для взрослых — 600 мг каждые 12 часов, в связи с чем вопрос остается открытым [36, 37].

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм)

Сульфаметоксазол/триметоприм — это липофильный антибиотик, который умеренно связывается с белками плазмы (связывание 70% для сульфаметоксазола и 44% для триметоприма). Элиминация ЛП происходит через почки, как путем клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции, вследствие чего концентрация обоих веществ в моче выше, чем в крови. Дозировка сульфаметоксазола/триметоприма прямо пропорциональна весу пациента, но данных о влиянии избыточного веса и объема жировой ткани на фармакокинетику препарата недостаточно. Рекомендуется использовать индекс СМТ с поправочным коэффициентом 0,4 [39]. Эта рекомендация основана на данных об изменениях фармакокинетики сульфизоксазола (сульфониламидный антибиотик аналогичный сульфаметоксазолу по фармакокинетическим свойствам) у пациентов с ожирением, перенесших операцию по шунтированию кишечника

[40]. В этом исследовании не было выявлено различий в параметрах фармакокинетики у пациентов с ожирением, что говорит о том, что человеку с ожирением необходима такая же доза (в перерасчете на вес пациента), как и человеку с нормальным весом. Однако в исследовании R. G. Hall et al. (2016), концентрация ко-тримоксазола измерялась у пациентов разных весовых групп с помощью ТЛМ, у пациентов с ожирением наблюдалось снижение концентрации препарата при использовании той же дозы (в перерасчете на вес пациента). Из этого следует, что у пациентов с избыточным весом следует использовать более высокие дозы [41]. Поскольку отсутствуют клинические данные, подтверждающие стратегию референтной дозировки, необходимую дозу препарата следует определять в каждом конкретном случае, отслеживая признаки клинической эффективности, токсичность ЛП, а также данные ТЛМ.

В ИМП ко-тримаксозола максимальная суточная дозировка равняется 20 мг/кг/сут (по триметоприму) в случае тяжелой инфекции. В принятых Министерством здравоохранения клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, принятых МАКМАХ (Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии) указано, что доза ко-тримоксозола зависит от веса пациента и равна 10–15 мг/кг/сут (по триметоприму) [27, 38]. В связи с предоставленными данными, пациентам с избыточной массой тела рекомендуется назначать ко-тримаксозол в максимально разрешенной дозировке, равной 15–20 мг/кг/сут, чтобы предотвратить создание субтерапевтических концентраций антибиотиков.

Производные фосфоновой кислоты

Фосфомицин является гидрофильным антибиотиком, с небольшой молекулярной массой, который полностью элиминирован почками. По результатам исследования фармакокинетики фосфомицина, проведенном на пациентах с избыточной массой тела, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, которым внутривенно вводили препарат, получены результаты о снижении St_{ax} , уменьшении AUC и увеличении объема распределения (V_d) среди пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, в группе пациентов с ожирением наблюдалось снижение проникновения фосфомицина в ткани [42]. Убедительные клинические данные о необходимости увеличить дозу фосфомицина всем пациентам с ожирением отсутствуют. Клинически доказана необходимость увеличения

дозы фосфомицина пациентам с ожирением, только в случае доказанной гломерулярной гиперfiltrации или в случае инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями [43].

В ИМП, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, для ЛП фосфомицин, максимальная суточная дозировка препарата равняется 16 г в сутки независимо от веса (титрование по весу рекомендовано только у детей). В клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов принятых МАКМАХ, указано, что доза фосфомицина также не учитывает вес пациента, однако есть примечание о допустимом назначении фосфомицина в дозировке, равной 24 г в сутки, в случае отсутствия эффекта от терапии проводимой в стандартных дозах [27, 38].

Таким образом, пациентам с избыточной массой тела при назначении фосфомицина следует рассмотреть необходимость использования максимально разрешенной дозы, в зависимости от локализации очага инфекции и тяжести состояния пациента для создания оптимальной концентрации антибиотика в очаге инфекционного процесса.

Гликопептиды

Гликопептиды — гидрофильные антибиотики, которые в основном элиминируются через почки. Наиболее распространенный антибиотик этой группы ванкомицин.

Для ванкомицина клинические руководства рекомендуют дозирование на основе массы тела и ТЛМ. У пациентов с избыточной массой тела описано увеличение Vd ванкомицина [44, 45]. Однако связь между объемом распределения и весом не пропорциональна. Кроме того, у пациентов с ожирением также увеличивается клиренс креатинина из-за увеличения размеров почек и скорости кровотока, поэтому для достижения терапевтической концентрации у пациентов с избыточной массой тела требуются более высокие дозы ванкомицина [7]. В последних руководствах по антимикробной терапии рекомендуется использовать нагрузочные дозы ванкомицина в зависимости от массы тела, равные ударной дозе 20–25 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 10 мг/кг/день [46, 47].

В ИМП ванкомицина указано, что у пациентов с избыточной массой тела распределение ЛП может быть изменено из-за увеличения объема распределения, а также увеличения почечного клиренса. У группы пациентов с избыточной массой тела была зафиксирована повышенная концентрация ванкомицина в сыворотке крови по сравнению с взрослым здоровым населением

мужского пола, нормального веса. Там же указана максимальная суточная концентрация ванкомицина, равная 2 г в сутки независимо от веса пациента. В принятых Министерством здравоохранения клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, принятых МАКМАХ, указана возможность увеличения дозы ванкомицина по решению врачебной комиссии до 25–30 мг/кг — 3 раза в сутки при снижении концентрации ванкомицина до значений менее 1 мг/л крови (по данным ТЛМ) [27, 38].

Таким образом, всем пациентам при назначении ванкомицина рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга для достижения терапевтических безопасных концентраций. У пациентов с ожирением следует начинать антимикробную терапию со стандартного режима (1 г/2 раза в сутки). В условиях отсутствия возможности провести ТЛМ у пациентов с ожирением без положительной динамики рекомендована смена антибактериального препарата.

Нитроимидазол

Метронидазол — это гидрофильный антибиотик с дозозависимым эффектом. В некоторых исследованиях у пациентов с ожирением наблюдалось снижение концентрации в плазме и Vd. Однако в настоящее время в клинических руководствах указано, что нет данных для использования более высоких доз у пациентов с ожирением [49, 50].

Согласно ИМП, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, для метронидазола максимальная суточная доза зависит от веса пациента и равняется 15 мг/кг. Повышение дозы у пациентов с избыточной массой тела не предусмотрено.

Полимиксины

Колистиметат натрия и полимиксин В — гидрофильные антибиотики с дозозависимым эффектом. Существует значительный риск нефротоксичности при приеме полимиксинов у пациентов с ожирением, поэтому рекомендовано дозирование на основании идеальной массы тела [51, 52].

Согласно ИМП колистиметата натрия максимальная суточная доза, независимо от массы тела пациента равняется 6 млн ЕД/сут. В принятых Министерством здравоохранения клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов принятых МАКМАХ, указано, что дозировка колистиметата натрия также не

зависит от веса пациента, однако при отсутствии терапевтического эффекта на стандартной терапии допустимо повышение дозировки до 9 млн ЕД/сут (по решению врачебной комиссией) (1, 2). Ввиду токсичности препарата стартовую терапию у пациентов с избыточной массой тела следует начинать со стандартной дозировки. Лишь в случае отсутствия эффекта от терапии у пациентов с избыточной массой тела следует назначить препарат в дозировке, равной 9 млн ЕД/сут.

Согласно ИМП полимиксина В дозирование зависит от массы пациента — максимальная суточная доза равняется 2,5 мг/кг в сутки. В принятых Министерством здравоохранения клинических рекомендациях по лечению сепсиса, а также в методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, принятых МАКМАХ, указана такая же максимальная дозировка полимиксина В такая же, как и в инструкции по медицинскому применению и равна 2,5 мг/кг в сутки [27, 38]. Ввиду высокой токсичности препарата увеличение дозировки не предусмотрено ни при каких условиях. Поэтому у пациентов с избыточной массой тела терапию следует проводить в стандартной дозировке, равной 2,5 мг/кг, под контролем функции почек.

Заключение

Дозирование антимикробных препаратов при ожирении является сложной задачей, учитывая ограниченное количество исследований высокого уровня убедительности доказательств для многих АМП. Нерешенные вопросы дозирования антибиотиков при ожирении включают отсутствие стандартизированной оценки клиренса креатинина и применения различных индексов массы тела. Включение пациентов с ожирением во все этапы процесса разработки лекарств необходимо для обеспечения лучшего понимания по дозированию в данной группе пациентов. Авторы приходят к выводу о необходимости проведения дополнительных исследований для разработки и внедрения протоколов среди пациентов с ожирением для определения оптимальных дозировок противомикробных препаратов и достижения терапевтической эффективности с минимальными рисками нежелательных лекарственных реакций.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Deng J., Zhu X., Chen Z. et al. A review of food-drug interactions on oral drug absorption // *Drugs*. 2017. Vol. 77. P. 1833–1855. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0832-z>.
2. Martinez M. N., Amidon G. L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals // *J Clin Pharmacol*. 2002. Vol. 42. P. 620–643. <https://doi.org/10.1177/00970002042006005>.
3. Maddox A., Horowitz M., Wishart J., Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity // *Scand J Gastroenterol*. 1989. Vol. 24. P. 593–598. <https://doi.org/10.3109/00365528909093095>.
4. Jackson S. J., Leahy F. E., McGowan A. A. et al. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13)C-octanoic acid breath test // *Diabetes Obes Metab*. 2004. Vol. 6. P. 264–270. <https://doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.0344.x>.
5. Janson B., Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity // *Curr Opin Infect Dis*. 2012. Vol. 25. P. 634–649. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328359a4c1>.
6. Morrish G. A., Pai M. P., Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011. Vol. 7. P. 697–706. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.570331>.
7. Hanley M. J., Abernethy D. R., Greenblatt D. J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans // *Clin Pharmacokinet*. 2010. Vol. 49. P. 71–87. <https://doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000>.
8. 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. Vol. 47. P. 259–268. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.009>.
9. Poirier P., Giles T. D., Bray G. A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 898–918. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016>.
10. Rossi M., Nannipieri M., Anselmino M. et al. Subcutaneous adipose tissue blood flow and vasomotion in morbidly obese patients: long term effect of gastric bypass surgery // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012. Vol. 51. P. 159–167. <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1517>.
11. Suh B., Craig W. A., England A. C., Elliott R. L. Effect of free fatty acids on protein binding of antimicrobial agents // *J Infect Dis*. 1981. Vol. 143. P. 609–616. <https://doi.org/10.1093/infdis/143.4.609>.
12. Polso A. K., Lassiter J. L., Nagel J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review // *J Clin Pharm Ther*. 2014. Vol. 39. P. 584–608. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12200>.
13. Morita K., Yamaji A. Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: the role of serum α 1-acid glycoprotein levels // *Ther Drug Monit*. 1995. Vol. 17. P. 107–112. <https://doi.org/10.1097/00007691-199504000-00001>.
14. Zokufa H. Z., Solem L. D., Rodvold K. A. et al. 1989. The influence of serum albumin and α 1-acid glycoprotein on vancomycin protein binding in patients with burn injuries // *J Burn Care Rehabil*. 1989. Vol. 10. P. 425–428. <https://doi.org/10.1097/00004630-198909000-00010>.

15. Smit C., De Hoogd S., Brüggemann R. J. M., Knibbe C. A. J. 2018. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018. Vol. 14. P. 275–285. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287>.
16. Kotlyar M., Carson S. W. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system // *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999. Vol. 37. P. 8–19.
17. Griffin K. A., Kramer H., Bidani A. K. Adverse renal consequences of obesity // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008. Vol. 294. P. F685–96. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00324.2007>.
18. Meng L., Mui E., Ha D. R. et al. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update // *Pharmacotherapy*. 2023. Vol. 43. P. 226–246. <https://doi.org/10.1002/phar.2769>.
19. Castro-Balado A., Varela-Rey I., Mejuto B. et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients // *Antimicrob Agents Chemother*. 2024. Vol. 68, № 5. P. e0171923. <https://doi.org/10.1128/aac.01719-23>. PMID: 38526051; PMCID: PMC11064535.
20. Velissaris D., Karamouzou V., Marangos M., et al. Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review // *J Clin Med Res*. 2014. Vol. 6. P. 227–233. <https://doi.org/10.14740/jocmr1858w>.
21. Traynor A. M., Nafziger A. N., Bertino J. S. 1995. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes // *Antimicrob Agents Chemother*. 1995. Vol. 39. P. 545–548. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.2.545>.
22. Bergan T. Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics // *Scand J Infect Dis Suppl*. 1984. Vol. 42. P. 83–98. PMID: 6597564.
23. Hites M., Taccone F. S., Wolff F. et al. Broad-spectrum β -lactams in obese non-critically ill patients // *Nutr Diabetes*. 2014. Vol. 4, № 6. P. e119. <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.15>. PMID: 24956136; PMCID: PMC4079925.
24. Kanbay M., Copur S., Bakir C. N. et al. Glomerular hyperfiltration as a therapeutic target for CKD // *Nephrol Dial Transplant*. 2024. Vol. 39, № 8. P. 1228–1238. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae027>. PMID: 38308513.
25. Roberts J. A., Croom K., Adomakoh N. Continuous infusion of beta lactam antibiotics: narrative review of systematic reviews, and implications for outpatient parenteral antibiotic therapy // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023. Vol. 21. P. 375–385. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2184347>.
26. Клинические рекомендации: Внебольничная пневмония у взрослых. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/654_2 (дата обращения: 29.01.2025).
27. Клинические рекомендации: Сепсис (у взрослых). Электронный доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/898_1 (дата обращения: 29.01.2025).
28. Клинические рекомендации: Острый пиелонефрит. Электронный доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/9_3 (дата обращения: 29.01.2025).
29. Van Rhee K. P., Smit C., Wasmann R. E. et al. Ciprofloxacin Pharmacokinetics After Oral and Intravenous Administration in (Morbidly) Obese and Non-obese Individuals: A Prospective Clinical Study // *Clin Pharmacokinet*. 2022. Vol. 61, № 8. P. 1167–1175. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01130-5>. PMID: 35641862; PMCID: PMC9349153.
30. Allard S., Kinzig M., Boivin G. et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity // *Clin Pharmacol Ther*. 1993. Vol. 54, № 4. P. 368–73. <https://doi.org/10.1038/clpt.1993.162>. PMID: 8222478.
31. 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. Vol. 25. P. 354–8.
32. Hopkins M. K., Tewari S., Yao M. et al. Standard-dose azithromycin in class III obese patients undergoing unscheduled cesarean delivery // *Am J Perinatol*. 2024. Vol. 41, № S 01. P. e2645–e2650. <https://doi.org/10.1055/a-2135-7084>.
33. Peyriere H., Makinson A., Marchandin H., Reynes J. Doxycycline in the management of sexually transmitted infections // *J Antimicrob Chemother*. 2018. Vol. 73. P. 553–563. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx420>.
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. Vol. 74, № 6. P. 971–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04292.x>. PMID: 22486719; PMCID: PMC3522810.
35. Nicholas P., Meyers B. R., Levy R. N., Hirschman S. Z. Concentration of clindamycin in human bone // *Antimicrob Agents Chemother*. 1975. Vol. 8, № 2. P. 220–1. <https://doi.org/10.1128/AAC.8.2.220>. PMID: 1180546; PMCID: PMC429291.
36. Nikolos P., Osorio J., Mohrien K., Rose C. Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation // *Am J Health Syst Pharm*. 2020. Vol. 77, № 11. P. 877–881. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa066>. PMID: 32426841.
37. Heidari S., Khalili H. Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice // *Eur J Clin Pharmacol*. 2023. Vol. 79. P. 195–206. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03446-4>.
38. Белобородов В. Б., Голованов О.В., Гусаров В.Г., и др. Обновленные методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов». 2022. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/334/mr-abt.pdf> (дата обращения: 19.03.24).
39. Polso A. K., Lassiter J. L., Nagel J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review // *J Clin Pharm Ther*. 2014. Vol. 39. P. 584–608. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12200>.
40. Garrett E. R., Süverkrup R. S., Eberst K. et al. Surgically affected sulfisoxazole pharmacokinetics in the morbidly obese // *Biopharm Drug Dispos*. 1981. Vol. 2. P. 329–365. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510020405>.
41. Hall R. G., Pasipanodya J. G., Meek C. et al. Fractal geometry-based decrease in trimethoprim-sulfamethoxazole concentrations in overweight and obese people // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016. Vol. 5. P. 674–681. <https://doi.org/10.1002/psp4.12146>.
42. Dorn C., Petroff D., Neumann N. et al. Plasma and tissue pharmacokinetics of fosfomycin in morbidly obese and non-obese surgical patients: a controlled clinical trial // *J Antimicrob Chemother*. 2019. Vol. 74. P. 2335–2340. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz203>.
43. Busse D., Simon P., Petroff D. et al. 2022. High-dosage fosfomycin results in adequate plasma and target-site exposure in morbidly obese and nonobese nonhyperfiltration patients // *Antimicrob Agents Chemother*. 2022. Vol. 66, № 6. P. e0230221. <https://doi.org/10.1128/aac.02302-21>.
44. Crass R. L., Dunn R., Hong J. et al. Dosing vancomycin in the super obese: less is more // *J Antimicrob Chemother*. 2018. Vol. 73. P. 3081–3086. <https://doi.org/10.1093/jac/dky310>.
45. Monteiro J. F., Hahn S. R., Gonçalves J., Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations // *Pharmacol Res Perspect*. 2018. Vol. 6. P. e00420. <https://doi.org/10.1002/prp2.420>.

46. Rybak M. J., Le J., Lodise T. P. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists // *Am J Health Syst Pharm*. 2020. Vol. 77. P. 835–864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
47. Elrggal M. E., Haseeb A., AlGethamy M. et al. Dose optimization of vancomycin in obese patients: a systematic review // *Front Pharmacol*. 2023. Vol. 14. P. 965284. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.965284>.
48. Zhang T., Smit C., Sherwin C. M. T. et al. Vancomycin clearance in obese adults is not predictive of clearance in obese adolescents // *Clin Pharmacokinet*. 2023. Vol. 62. P. 749–759. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01227-5>.
49. Soule A. F., Green S. B., Blanchette L. M. Clinical efficacy of 12-h metronidazole dosing regimens in patients with anaerobic or mixed anaerobic infections // *Ther Adv Infect Dis*. 2018. Vol. 5. P. 57–62. <https://doi.org/10.1177/2049936118766462>.
50. Martin C., Auboyer C., Boisson M. et al. Antibiotherapy in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017 // *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019. Vol. 38. P. 549–562. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.017>.
51. Nation R. L., Garonzik S. M., Thamlikitkul V. et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 64. P. 565–571. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw839>.
52. Tsuji B. T., Pogue J. M., Zavascki A. P. et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. P. endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP) // *Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 39. P. 10–39.
53. WHO (2020), Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 29.01.2025)
54. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под редакцией И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. Москва, Медицинское информационное агентство, 2004. P. 16–21.
55. OECD (2021), Overweight or obese population (indicator). <https://doi.org/10.1787/86583552-en> (accessed: 28.08.2021).
7. 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. <https://doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000>.
8. 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;47:259–268. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.009>.
9. Poirier P., Giles T. D., Bray G. A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation*. 2006;113:898–918. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016>.
10. Rossi M., Nannipieri M., Anselmino M. et al. Subcutaneous adipose tissue blood flow and vasomotion in morbidly obese patients: long term effect of gastric bypass surgery. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;51:159–167. <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1517>.
11. Suh B., Craig W. A., England A. C., Elliott R. L. Effect of free fatty acids on protein binding of antimicrobial agents. *J Infect Dis*. 1981;143:609–616. <https://doi.org/10.1093/infdis/143.4.609>.
12. Polso A. K., Lassiter J. L., Nagel J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:584–608. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12200>.
13. Morita K., Yamaji A. Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: the role of serum A: 1: -acid glycoprotein levels. *Ther Drug Monit*. 1995;17:107–112. <https://doi.org/10.1097/00007691-199504000-00001>.
14. Zokufa H. Z., Solem L. D., Rodvold K. A. et al. 1989. The influence of serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein on vancomycin protein binding in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil*. 1989;10:425–428. <https://doi.org/10.1097/00004630-198909000-00010>.
15. Smit C., De Hoogd S., Brüggemann R. J. M., Knibbe C. A. J. 2018. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:275–285. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287>.
16. Kotlyar M., Carson S. W. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37:8–19.
17. Griffin K. A., Kramer H., Bidani A. K. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294:F685–96. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00324.2007>.
18. Meng L., Mui E., Ha D. R. et al. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. *Pharmacotherapy*. 2023;43:226–246. <https://doi.org/10.1002/phar.2769>.
19. Castro-Balado A., Varela-Rey I., Mejuto B. et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024;68(5):e0171923. <https://doi.org/10.1128/aac.01719-23>. PMID: 38526051; PMCID: PMC11064535.
20. Velissaris D., Karamouzou V., Marangos M., et al. Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review. *J Clin Med Res*. 2014;6:227–233. <https://doi.org/10.14740/jocmr1858w>.
21. Traynor A. M., Nafziger A. N., Bertino J. S. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:545–548. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.2.545>.
22. Bergan T. Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1984;42:83–98. PMID: 6597564.
23. Hites M., Taccone F. S., Wolff F. et al. Broad-spectrum β -lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes*. 2014;4(6):e119. <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.15>. PMID: 24956136; PMCID: PMC4079925.

References

1. Deng J., Zhu X., Chen Z. et al. A review of food-drug interactions on oral drug absorption. *Drugs*. 2017;77:1833–1855. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0832-z>.
2. Martinez M. N., Amidon G. L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:620–643. <https://doi.org/10.1177/00970002042006005>.
3. Maddox A., Horowitz M., Wishart J., Collins P. Gastric and oesophageal emptying in obesity. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24:593–598. <https://doi.org/10.3109/00365528909093095>.
4. Jackson S. J., Leahy F. E., McGowan A. A. et al. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13) C-octanoic acid breath test. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6:264–270. <https://doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.0344.x>.
5. Janson B., Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:634–649. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328359a4c1>.
6. Morrish G. A., Pai M. P., Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:697–706. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.570331>.

24. Kanbay M., Copur S., Bakir C. N. et al. Glomerular hyperfiltration as a therapeutic target for CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(8):1228–1238. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae027>. PMID: 38308513.
25. Roberts J. A., Croom K., Adomakoh N. Continuous infusion of beta lactam antibiotics: narrative review of systematic reviews, and implications for outpatient parenteral antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21:375–385. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2184347>.
26. Clinical Recommendations: Out-of-hospital pneumonia in adults. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/654_2 (accessed: 29.01.2025). (In Russ.).
27. Clinical Recommendations: Sepsis (in adults). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/898_1 (accessed: 29.01.2025). (In Russ.).
28. Clinical Recommendations: Acute pyelonephritis. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/9_3 (accessed: 29.01.2025). (In Russ.).
29. Van Rhee K. P., Smit C., Wasmann R. E. 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):1167–1175. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01130-5>. PMID: 35641862; PMCID: PMC9349153.
30. Allard S., Kinzig M., Boivin G. et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(4):368–73. <https://doi.org/10.1038/clpt.1993.162>. PMID: 8222478.
31. 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;25:354–8.
32. Hopkins M. K., Tewari S., Yao M. et al. Standard-dose azithromycin in class III obese patients undergoing unscheduled cesarean delivery. *Am J Perinatol*. 2024;41(S 01):e2645–e2650. <https://doi.org/10.1055/a-2135-7084>.
33. Peyriere H., Makinson A., Marchandin H., Reynes J. Doxycycline in the management of sexually transmitted infections. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:553–563. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx420>.
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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04292.x>. PMID: 22486719; PMCID: PMC3522810.
35. Nicholas P., Meyers B. R., Levy R. N., Hirschman S. Z. Concentration of clindamycin in human bone. *Antimicrob Agents Chemother*. 1975;8(2):220–1. <https://doi.org/10.1128/AAC.8.2.220>. PMID: 1180546; PMCID: PMC429291.
36. Nikolos P., Osorio J., Mohrien K., Rose C. Pharmacokinetics of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an adult receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):877–881. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa066>. PMID: 32426841.
37. Heidari S., Khalili H. Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79:195–206. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03446-4>.
38. Beloborodov V. B., Golovanov O. V., Gusarov V. G. et al. Updated guidelines “Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant strains of microorganisms”. 2022. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/334/mr-abt.pdf> (accessed: 19.03.24). (In Russ.).
39. Polso A. K., Lassiter J. L., Nagel J. L. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:584–608. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12200>.
40. Garrett E. R., Süverkrup R. S., Eberst K. et al. Surgically affected sulfisoxazole pharmacokinetics in the morbidly obese. *Biopharm Drug Dispos*. 1981;2:329–365. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510020405>.
41. Hall R. G., Pasipanodya J. G., Meek C. et al. Fractal geometry-based decrease in trimethoprim-sulfamethoxazole concentrations in overweight and obese people. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016;5:674–681. <https://doi.org/10.1002/psp4.12146>.
42. Dorn C., Petroff D., Neumann N. et al. Plasma and tissue pharmacokinetics of fosfomycin in morbidly obese and non-obese surgical patients: a controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:2335–2340. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz203>.
43. Busse D., Simon P., Petroff D. et al. 2022. High- dosage fosfomycin results in adequate plasma and target-site exposure in morbidly obese and nonobese nonhyperfiltration patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(6):e0230221. <https://doi.org/10.1128/aac.02302-21>.
44. Crass R. L., Dunn R., Hong J. et al. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:3081–3086. <https://doi.org/10.1093/jac/dky310>.
45. Monteiro J. F., Hahn S. R., Gonçalves J., Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6:e00420. <https://doi.org/10.1002/prp2.420>.
46. Rybak M. J., Le J., Lodise T. P. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health- system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77:835–864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
47. Elrregal M. E., Haseeb A., AlGethamy M. et al. Dose optimization of vancomycin in obese patients: a systematic review. *Front Pharmacol*. 2023;14:965284. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.965284>.
48. Zhang T., Smit C., Sherwin C. M. T. et al. Vancomycin clearance in obese adults is not predictive of clearance in obese adolescents. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62:749–759. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01227-5>.
49. Soule A. F., Green S. B., Blanchette L. M. Clinical efficacy of 12-h metronidazole dosing regimens in patients with anaerobic or mixed anaerobic infections. *Ther Adv Infect Dis*. 2018;5:57–62. <https://doi.org/10.1177/2049936118766462>.
50. Martin C., Auboyer C., Boisson M. et al. Antibio prophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38:549–562. <https://doi.org/10.1016/j.acepm.2019.02.017>.
51. Nation R. L., Garonzik S. M., Thamlikitkul V. et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis*. 2017;64:565–571. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw839>.
52. Tsuji B. T., Pogue J. M., Zavascki A. P. et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti-infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10–39.
53. WHO (2020), Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 29.01.2025).
54. Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects. Edited by I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. Moscow, Medical Information Agency, 2004:16–21. (In Russ.).
55. OECD (2021), Overweight or obese population (indicator). <https://doi.org/10.1787/86583552-en> (accessed: 28.08.2021).

Информация об авторах

Свечкарева Изабелла Размиковна, ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, Bellaliza@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6681-232X>; **Валеева Алтынай Хаджи-Муратовна**, ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, sovglazka2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2228-8565>; **Бушева Татьяна Игоревна**, ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, boushewa@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-4992-559X>; **Колбин Алексей Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, alex.kolbin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>.

Information about authors

Izabella R. Svechkareva, resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, Bellaliza@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6681-232X>; **Altynai H.-M. Valeeva**, resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, sovglazka2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2228-8565>; **Tatiana I. Busheva**, resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, boushewa@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-4992-559X>; **Alexey S. Kolbin**, associate professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation, associate professor of the Department of Pharmacology, Saint-Petersburg State University, alex.kolbin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>.