МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ (TOPICAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)

Матеріали науково-практичної

Internet-конференції з міжнародною участю



27 жовтня 2026 року

м. Харків

inflammatory cytokines, increase survival and normalize the functional activity of pancreatic β-cells, inhibit the development of oxidative stress and the development of inflammatory processes are promising antidiabetic agents.

Conclusions: analyzing the above-mentioned links in the pathogenesis of diabetes mellitus, it can be assumed that the traditional principles of treatment of this disease should be revised. Treatment should be supplemented with the use of drugs that can simultaneously affect the main pathogenetic links of the disease. Promising directions for the development of pathogenetic therapy of diabetes mellitus of both types are inhibition of the synthesis and activity of pro-inflammatory cytokines, increasing survival and normalization of the functional activity of β-cells, inhibition of the development of oxidative stress, correction of metabolic disorders.

УДК 615.015:616-056.52

СУЧАСНІ ПАРАДИГМИ ДОЗУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ОЖИРІННІ: ВІД ЕМПІРИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ПРЕЦИЗІЙНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Подольський І. М.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна

Кафедра клінічної фармакології

illya.podolsky@nuph.edu.ua

Вступ. Дозування лікарських засобів у пацієнтів з ожирінням виходить за межі простої математичної корекції пропорційно до загальної маси тіла. Ожиріння супроводжується глибокими змінами у складі тканин, розподілі препаратів, зв'язуванні з білками та метаболізмі, що робить традиційні лінійні підходи до розрахунку доз небезпечними або неефективними.

Мета: систематизація та критичний аналіз сучасних даних щодо впливу ожиріння на фармакокінетичні параметри, а також огляд сучасних підходів до індивідуалізації дозування.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні комплексно проаналізовано сучасні фармакокінетичні моделі алометричного масштабування, вплив фізико-хімічних властивостей молекул на їхній розподіл та зміни ферментної активності на тлі системного запалення при ожирінні.

Результати та їх обговорення. Показано, що розрахунок доз критично залежить від природи молекули: навантажувальна доза гідрофільних препаратів має базуватися на ідеальній (IBW) або скоригованій (ABW) масі тіла, тоді як ліпофільних – на загальній масі (TBW) для компенсації збільшеного об'єму розподілу. Проте підтримувальна доза ліпофільних сполук має розраховуватися за знежиреною масою тіла (LBW) за формулою Janmahasatian, оскільки кліренс забезпечується внутрішніми органами, маса яких збільшується непропорційно.

Хронічне системне запалення при ожирінні підвищує рівень альфа-1-кислого глікопротеїну, зменшуючи вільну фракцію слабких основ, та пригнічує печінковий ізофермент CYP3A4. Для оцінки ниркової функції слід уникати рівняння *Cockcroft-Gault* із загальною масою та деіндексувати показники ШКФ.

Висновки. Безпечне та ефективне проведення фармакотерапії у пацієнтів з ожирінням вимагає обов'язкового переходу від емпіричного лінійного масштабування до прецизійного дозування. Воно повинно базуватися на законах алометрії з фіксованою експонентою 0,75 та застосуванні індивідуалізованого *in silico* PBPK-моделювання.

Ключові слова: *фармакокінетика, ожиріння, прецизійна фармакотерапія, знежирена маса тіла, алометричне масштабування.*

UDC 615.015:616-056.52

CURRENT PARADIGMS FOR DOSING MEDICATIONS IN OBESITY: FROM EMPIRICAL APPROACHES TO PRECISION PHARMACOTHERAPY

Podolsky I.M.

Introduction. Dosage determination for medications in obese patients goes beyond a simple mathematical adjustment proportional to total body weight. Obesity is accompanied by profound changes in tissue composition, drug distribution, protein binding, and metabolism, making traditional linear approaches to dose calculation dangerous or ineffective.

Objective: To systematize and critically analyze current data on the impact of obesity on pharmacokinetic parameters, as well as to review current approaches to individualized dosing.

Materials and Methods. This study provides a comprehensive analysis of modern pharmacokinetic models of allometric scaling, the influence of molecules' physicochemical properties on their distribution, and changes in enzyme activity against the backdrop of systemic inflammation associated with obesity.

Results and Discussion. It has been shown that dose calculation is critically dependent on the nature of the molecule: the loading dose for hydrophilic drugs should be based on ideal body weight (IBW) or adjusted body weight (ABW), whereas for lipophilic drugs, it should be based on total body weight (TBW) to compensate for the increased volume of distribution. However, the maintenance dose of lipophilic compounds should be calculated based on lean body weight (LBW) using the Janmahasatian formula, since clearance is mediated by internal organs, whose mass increases disproportionately. Chronic systemic inflammation associated with obesity increases levels of alpha-1-acid glycoprotein, reduces the free fraction of weak bases, and inhibits the hepatic CYP3A4 isoenzyme. To assess renal function, the *Cockcroft-Gault* equation using total body weight should be avoided, and GFR values should be deindexed.

Conclusions. Safe and effective pharmacotherapy in patients with obesity requires a mandatory shift from empirical linear scaling to precision dosing. This should be based on allometric laws with a fixed exponent of 0.75 and the use of individualized *in silico* PBPK modeling.

Keywords: *pharmacokinetics, obesity, precision pharmacotherapy, lean body mass, allometric scaling.*

Вступ. Проблема індивідуалізації дозування лікарських засобів у пацієнтів з ожирінням виходить далеко за межі простої математичної корекції пропорційно до маси тіла [1]. Ожиріння – це надзвичайно складний, багатогранний метаболічний стан, який супроводжується глибокими змінами у складі тканин тіла, гемодинаміці, зв'язуванні з білками плазми, а також у функціонуванні систем печінкового метаболізму та ниркової екскреції [2]. Традиційне використання загальної маси тіла як універсального дескриптора для розрахунку дози спирається на небезпечне припущення, що фармакокінетика препарату лінійно масштабується від пацієнтів з нормальною масою тіла до осіб з ожирінням [1]. Ця фундаментальна математична та біологічна помилка призводить до того, що пацієнт із масою 150 кг розглядається як «два пацієнти по 75 кг», що є фізіологічно некоректним і клінічно небезпечним [1]. Сучасна парадигма фармакокінетики категорично відкидає такий спрощений підхід. Вона визнає, що людське тіло не є гомогенним резервуаром рідини. Людський організм є складною системою, що складається з ліпофільних (жирова тканина) та гідрофільних (м'язи, кров, міжклітинна рідина, внутрішні органи) компартментів, співвідношення яких значно та нелінійно змінюється при збільшенні загальної маси тіла та індексу маси тіла [1]. Окрім цього, зростає абсолютна, але водночас зменшується відносна (у перерахунку на кожен кілограм маси тіла) активність метаболічних ферментів і швидкість системного кліренсу [3]. Своєвільне зниження доз чи застосування емпіричного кепінгу з міркувань безпеки є так само неприпустимим, адже це створює високий ризик недостатньої ефективності лікування пацієнтів з ожирінням [1]. Відповідно, сучасна наукова та клінічна спільнота послідовно переходить від стандартизованих «шаблонних» доз до персоналізованої фармакотерапії.

Мета: систематизація та критичний аналіз сучасних даних щодо впливу ожиріння на фармакокінетичні параметри через призму фізико-хімічних властивостей молекул (передусім їхньої гідрофільності та ліпофільності), а також огляд сучасних підходів до індивідуалізації дозування: від формул розрахунку скоригованої та знежиреної маси тіла до алометричних законів і комплексного *in silico* моделювання.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження базується на інтегративному аналізі сучасних фармакокінетичних концепцій, математичних моделей алометричного масштабування, даних щодо впливу ліпо- і гідрофільності молекул на їхній розподіл та кліренс, а також змін активності ферментних та транспортних систем на тлі системного запалення при ожирінні.

Результати та їх обговорення. Ожиріння є станом, що супроводжується глибокою перебудовою архітектоніки тканин організму. Воно характеризується не лише гіпертрофією (збільшенням розміру) та гіперплазією (збільшенням кількості) адипоцитів, але й обов'язковими супутніми змінами у знежиреній масі тіла [1]. У людини з нормальною масою тіла співвідношення знежиреної маси до жирової тканини становить приблизно 4:1. У пацієнтів з ожирінням надлишкова жирова маса ніколи не накопичується ізольовано. Вона завжди супроводжується компенсаторним збільшенням знежиреної маси тіла приблизно на 20–40% від маси надлишкового жиру. Цей приріст знежиреної маси є фізіологічно необхідним для підтримки додаткової фізичної ваги (збільшення м'язової маси та кісткових структур), а також для забезпечення збільшеного судинного русла, підвищеного об'єму крові та гіпертрофії внутрішніх органів, які повинні обслуговувати більший організм [1].

Це фізіологічне явище є наріжним каменем усіх фармакокінетичних розрахунків. Оскільки органи, що безпосередньо відповідають за метаболізм та екскрецію ксенобіотиків (печінка, нирки, серце, легені), є структурною частиною знежиреної маси тіла, їхня абсолютна функціональна здатність зростає [4]. Проте це зростання не є пропорційним до загального збільшення маси тіла пацієнта. Отже, загальна маса тіла втрачає свою прогностичну цінність як маркер метаболічної спроможності організму.

Фундаментальна поведінка будь-якого лікарського засобу в організмі визначається його ліпофільністю. Саме розуміння цієї фізико-хімічної властивості є ключем до правильного та безпечного розрахунку як навантажувальної дози, так і підтримувального режиму дозування.

Гідрофільні молекули (з низьким або від'ємним logP) мають високу розчинність у воді, тому розподіляються переважно у водних компартментах (плазма, міжклітинна рідина, м'язи) і практично не пенетрують у жирову тканину. Фармакокінетично це означає, що хоча при ожирінні абсолютний об'єм загальної води дещо зростає за рахунок збільшення знежиреної маси, цей приріст є непропорційно малим порівняно із загальним збільшенням маси тіла. Відтак, видимий об'єм розподілу (Vd) гідрофільних лікарських засобів не має прямої кореляції із загальною масою тіла пацієнта. Навантажувальна доза призначена для швидкого досягнення цільової терапевтичної концентрації лікарського засобу в плазмі крові шляхом насичення його Vd. Розрахунок навантажувальної дози гідрофільного препарату на загальну масу тіла у пацієнтів з ожирінням є критичною помилкою: введення надмірної кількості речовини у відносно обмежений водний компартмент призводить до її передозування та розвитку токсичних ефектів [5]. Для гідрофільних лікарських засобів навантажувальна доза має розраховуватися на ідеальну (IBW) або скориговану (ABW) масу тіла [5].

Ліпофільні молекули мають високу спорідненість до ліпідів і прагнуть якомога швидше покинути водне середовище плазми, розподіляючись у жировій тканині. Для таких препаратів збільшена адипозна тканина при ожирінні

виступає не просто баластною масою, а величезним додатковим резервуаром розподілу [5].

При ожирінні Vd ліпофільних сполук значно збільшується (іноді до сотень літрів) і зазвичай чітко корелює із загальною масою тіла пацієнта. Щоб компенсувати швидкий перерозподіл ліпофільної молекули в адипозне депо та досягти цільової плазмової концентрації, початкову навантажувальну дозу розраховують переважно на TBW. Використання скоригованих або ідеальних величин маси в цьому разі створить ризик терапевтичної неефективності у перші години лікування [1]. У стані динамічної рівноваги (steady-state) підтримувальна доза залежить виключно від кліренсу (Cl) препарату, а не від його Vd [1]. Кліренс здійснюється печінкою та нирками – органами, що належать до знежиреної маси. Тому кліренс корелює переважно з знежиреною масою тіла. Отже, після введення дуже високої навантажувальної дози (масштабованої за загальною вагою), пацієнту з ожирінням необхідна підтримувальна доза, яка масштабується за знежиреною масою.

Диспропорція між критеріями масштабування об'єму розподілу та кліренсу для ліпофільних препаратів зумовлює важливий фармакокінетичний феномен, який пояснює суттєве подовження їхнього періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) та тривалу залишкову дію в пацієнтів з ожирінням.

Для адаптації емпіричних доз та екстраполяції результатів клінічних досліджень на пацієнтів з ожирінням розроблено низку антропометричних дескрипторів маси тіла, зокрема загальну масу тіла (TBW) для навантажувальних доз ліпофільних препаратів, індекс маси тіла (BMI) для категоризації, ідеальну масу тіла (IBW) для гідрофільних агентів, скориговану масу тіла (ABW) як компромісний показник, а також площу поверхні тіла (BSA) для антинеопластичних засобів [3]. Проте клінічна практика свідчить, що кожен із них має суворі обмеження та специфічну сферу застосування.

Знежирена маса тіла (Lean Body Weight, LBW) концептуально є найдосконалішим предиктором метаболічного кліренсу ліків, оскільки саме м'язи та внутрішні органи містять ферментні системи та відповідають за гемодинаміку [6, 7]. Однак точне обчислення LBW у клінічній практиці стало справжнім викликом.

Протягом десятиліть стандартом вважалася формула *James* [7]. Вона непогано працювала для пацієнтів з нормальною або злегка надмірною вагою. Проте, застосування цієї формули у пацієнтів з морбідним ожирінням призводило до суттєвого заниження доз і неадекватної терапії.

Для вирішення цієї критичної проблеми у 2005 році Sarayut Janmahasatian зі співавторами розробили нову, науково обґрунтовану математичну модель. Вони виміряли фактичну знежирену масу у великої когорти людей за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії і створили рівняння, яке усунуло парадокс формули *James*.

Формула *Janmahasatian* для розрахунку LBW [7]:

$$\text{Чоловіки: LBW} = \frac{9270 \times TBW}{6680 + 216 \times BMI}$$

$$\text{Жінки: LBW} = \frac{9270 \times TBW}{8780 + 244 \times BMI}$$

Сьогодні адаптація доз препаратів, чий кліренс пов'язаний з метаболічно активними тканинами, на основі LBW за моделлю *Janmahasatian* вважається золотим стандартом у прецизійній фармакокінетиці [1, 8].

Важливим, але нерідко недооціненим фактором зміни фармакокінетики при ожирінні є ступінь зв'язування препаратів із білками плазми крові. Більшість лікарських засобів перебувають у системному кровотоці в стані постійної динамічної рівноваги між зв'язаною та вільною (фармакологічно активною) фракціями [9]. Цей процес забезпечують два основні транспортні протеїни з відмінними структурними та електростатичними властивостями. Сироватковий альбумін (HSA) виступає головним переносником для молекул, які є слабкими кислотами та несуть негативний заряд при фізіологічному pH. Натомість альфа-1-кислий глікопротеїн (АКГ, орозомукоїд), частка якого становить лише 1–3% від загального пулу плазмових білків, специфічно зв'язує препарати з властивостями слабких основ [9].

Сучасна фізіологія розглядає ожиріння не просто як пасивне накопичення енергетичних запасів, а як стан хронічного системного запалення низької інтенсивності. Вісцеральна жирова тканина виступає активним ендокринним органом, що безперервно секретує у системний кровотік прозапальні цитокіни (зокрема IL-6 та TNF-α) [10]. Оскільки АКГ належить до класичних позитивних білків гострої фази, прозапальні цитокіни стимулюють його печінковий синтез. У результаті плазмова концентрація АКГ у пацієнтів з ожирінням може зростати майже вдвічі порівняно з особами з нормальною масою тіла. Натомість рівень альбуміну – негативного білка гострої фази, синтез якого пригнічується під час запалення, – зазвичай залишається незмінним або незначно знижується [10]. Зміни білкового профілю плазми при ожирінні зумовлюють різноспрямовані фармакокінетичні наслідки, які залежать від фізико-хімічних властивостей препарату. Для слабких основ підвищений рівень АКГ різко зменшує вільну фракцію, що знижує клінічну ефективність ліків за видимо нормальної загальної концентрації та уповільнює печінковий кліренс сполук із низьким коефіцієнтом екстракції. Натомість для слабких кислот зниження концентрації альбуміну на тлі запалення здатне збільшити вільну фракцію, створюючи ризик токсичності навіть за умови призначення стандартних доз [10]. Таким чином, раціональна та безпечна фармакотерапія при ожирінні вимагає обов'язкового врахування природи діючої речовини та її афінності до специфічних транспортних білків.

Збільшення розміру печінки при ожирінні не призводить до пропорційного зростання її метаболічної потужності. Через патофізіологічний вплив стеатозу, прозапальних цитокінів та зміни печінкового кровотоку активність ферментів системи цитохрому P450 (Фаза I) змінюється гетерогенно [2]. Клінічно най-

важливішим є достовірне зниження експресії CYP3A4 (метаболізує понад 50% ліків), індуковане хронічним запаленням [1, 11]. Це створює ризик небезпечної кумуляції препаратів і часто вимагає зменшення підтримуючих доз. Натомість активність CYP2E1 значно зростає [11], тоді як функція CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6 суттєво не змінюється (причому для CYP2D6 генетичний поліморфізм впливає на кліренс значно більше, ніж ожиріння) [11, 12]. На противагу ферментам Фази I, процеси прямої кон'югації Фази II (зокрема глюкуронізація UGT та сульфатування SULT) при ожирінні переважно посилюються [2]. Як наслідок, лікарські засоби, що оминають першу фазу і підлягають безпосередньому метаболізму другої фази, елімінуються значно швидше. Це вимагає відповідного збільшення розміру дози або частоти введення таких препаратів для підтримання їхньої терапевтичної концентрації [2].

На ранніх та нетяжких етапах ожиріння (до розвитку діабетичної нефропатії) часто виникає компенсаторна гломерулярна гіперфільтрація, зумовлена необхідністю елімінації метаболітів збільшеної знежиреної маси тіла [13]. Це пришвидшує ниркову екскрецію гідрофільних препаратів і створює ризик підтримання субтерапевтичної концентрації, проте головною клінічною проблемою є висока ймовірність хибного дозування через неточність стандартних математичних формул оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [13]. Використання класичного рівняння *Cockcroft-Gault* із загальною масою тіла (TBW) при ожирінні значно переоцінює кліренс, тому для об'єктивного розрахунку в цю формулу необхідно підставляти виключно знежирену (LBW) або скориговану (ABW) масу [13, 14]. Натомість сучасні формули MDRD та CKD-EPI містять протилежну пастку: їхній результат автоматично нормалізується до площі поверхні тіла 1,73 м^2. Оскільки реальна площа поверхні (BSA) у таких пацієнтів значно більша, базовий результат цих формул суттєво недооцінює екскреторну здатність нирок. Для розрахунку доз ліків показник ШКФ за цими рівняннями вимагає обов'язкової денормалізації (розрахункову ШКФ множать на BSA пацієнта та ділять на 1,73), хоча навіть після такої корекції обидві формули зберігають певну похибку порівняно з еталонними методами [13, 14].

Класичний підхід до розрахунку доз у «міліграмах на кілограм» (мг/кг) ґрунтується на припущенні про лінійну залежність між масою тіла та його метаболічною потужністю. Проте згідно з фундаментальним біологічним законом алометричного масштабування, відкритим Максом Клайбером у 1930-х роках, базальний рівень метаболізму та швидкість кліренсу препаратів зростають не прямо пропорційно загальній масі і не площі поверхні тіла, а строго пропорційно загальній масі у ступені 0,75 ($TBW^{0,75}$) [15, 16]. Це означає, що при збільшенні ваги пацієнта вдвічі (на 100%), його здатність елімінувати лікарський засіб зростає лише на ~ 68% ($2^{0,75}$). Ця нелінійна закономірність має критичне значення для фармакотерапії при ожирінні: для підтримання цільової рівноважної концентрації препарату загальна абсолютна доза має бути більшою, проте відносна доза (мг/кг) повинна зменшуватися [15, 16]. Безпосереднє застосування лінійної моделі до пацієнтів із масою, наприклад, 150 кг математично неми-

нуче призводить до передозування [16]. Саме тому інтеграція фіксованого алометричного експонента 0,75 – особливо в поєднанні з дескриптором знежиреної маси тіла (LBW) замість загальної маси – сьогодні визнається найбільш точним, елегантним та безпечним стандартом екстраполяції кліренсу для осіб з ожирінням [15, 16].

Незважаючи на значущість емпіричного алометричного масштабування (так званого «низхідного», або top-down підходу), його обмеження зумовлені математичною абстракцією фізіологічних процесів, тоді як сучасною вершиною прецизійної фармакотерапії є інтеграція «висхідного» (bottom-up) фізіологічно орієнтованого фармакокінетичного моделювання (PBPK) [17, 18]. PBPK розглядає організм як мережу реальних анатомічних органів, інтегруючи індивідуальні показники тканинних об'ємів, локального кровотоку, рівня pH, швидкості транзиту рідин та експресії специфічних ферментів і транспортних білків. Такий механістичний підхід дозволяє високоточно симулювати вплив морбідного ожиріння на фармакокінетику, прораховуючи гіпертрофію адипозної клітковини, розвиток стеатозу печінки, зміни загального серцевого викиду й перфузії органів, а також зміни активності ізоферментів (наприклад, пригнічення CYP3A4) і зростання рівня альфа-1-кислого глікопротеїну на тлі запалення [17, 18]. Завдяки високій деталізації цей підхід, реалізований в спеціалізованих програмних продуктах, офіційно визнано провідними регуляторними агенціями (зокрема FDA) як валідна альтернатива проведенню клінічних досліджень на специфічних популяціях: шляхом інтеграції фізико-хімічних параметрів молекули *in vitro* (pKa, logP, афінність до білків) та клінічних характеристик пацієнта *in vivo* (IMT, функція нирок, фенотип запалення), PBPK-моделі генерують достовірний профіль «концентрація-час» і розраховують науково обґрунтовану дозу, повністю усуваючи ризики емпіричного підбору терапії [19].

Висновки. Сучасна клінічна практика дозування лікарських засобів при ожирінні переживає парадигмальний перехід від емпіричного лінійного масштабування до прецизійної фармакотерапії, заснованої на фізико-хімічних властивостях молекул та патофізіологічних змінах в організмі. Раціональний розрахунок дозування критично залежить від природи препарату: навантажувальна доза гідрофільних сполук базується виключно на ідеальній або скоригованій масі тіла, тоді як для ліпофільних речовин вона орієнтується на загальну масу (компенсуючи розширений об'єм розподілу), проте їхня підтримуюча доза має розраховуватися за знежиреною масою (LBW) задля уникнення кумуляції. Для математичної оцінки LBW замість застарілих алгоритмів сьогодні застосовується валідована формула Janmahasatian, а об'єктивізація ниркового кліренсу вимагає категоричної відмови від використання загальної маси в рівнянні *Cockcroft-Gault* та обов'язкової денормалізації показників ШКФ за сучасними моделями CKD-EPI та MDRD. Окрім антропометрії, терапевтична стратегія має враховувати приховані наслідки хронічного системного запалення: підвищення рівня альфа-1-кислого глікопротеїну (АКГ) небезпечно знижує вільну активну фракцію слабких основ, а пригнічення експресії ключового печінкового ізофе-

рменту CYP3A4 спростовує уявлення про пришвидшений кліренс і змушує клініцистів зменшувати дози відповідних субстратів. Зрештою, ці фактори переконливо доводять, що пацієнт з ожирінням є не просто пропорційно збільшеною копією особи з нормальною вагою, а якісно іншою, складною метаболічною системою, безпечне лікування якої в сучасну еру *in silico* потребує відмови від шаблонних інструкцій на користь законів алометрії (експонента 0,75) та інтеграції комп'ютерних PBPK-платформ для науково обґрунтованої індивідуалізації терапії.

Перелік використаних джерел інформації:

1. Barras, M., & Legg, A. (2017). Drug dosing in obese adults. Australian prescriber, 40(5), 189–193. https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.053
2. Hernández-Gago, Y., Sánchez-Hernández, J. G., Minagorre, P. J. A., Rodríguez-Marrodán, B., Hernández Sabater, L., Poy, M. J. C., & Negrín, A. C. R. (2025). Pharmacokinetics and Childhood Obesity: Pathophysiological Basis and Challenges in Choosing the Ideal Body Size Descriptor. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 19(1), 16. https://doi.org/10.3390/ph19010016
3. Castro-Balado, A., Varela-Rey, I., Mejuto, B., Mondelo-García, C., Zarra-Ferro, I., Rodríguez-Jato, T., & Fernández-Ferreiro, A. (2024). Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. Antimicrobial agents and chemotherapy, 68(5), e0171923. https://doi.org/10.1128/aac.01719-23
4. Eleveld, D. J., Proost, J. H., Absalom, A. R., & Struys, M. M. (2011). Obesity and allometric scaling of pharmacokinetics. Clinical pharmacokinetics, 50(11), 751–756. https://doi.org/10.2165/11594080-000000000-00000
5. Hanley, M. J., Abernethy, D. R., & Greenblatt, D. J. (2010). Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clinical pharmacokinetics, 49(2), 71–87. https://doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000
6. Green, B., & Duffull, S. B. (2004). What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?. British journal of clinical pharmacology, 58(2), 119–133. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02157.x
7. Janmahasatian, S., Duffull, S. B., Ash, S., Ward, L. C., Byrne, N. M., & Green, B. (2005). Quantification of lean bodyweight. Clinical pharmacokinetics, 44(10), 1051–1065. https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00004
8. 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 opinion on drug metabolism & toxicology, 14(3), 275–285. https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287
9. Bohnert, T., & Gan, L. S. (2013). Plasma protein binding: from discovery to development. Journal of pharmaceutical sciences, 102(9), 2953–2994. https://doi.org/10.1002/jps.23614
10. Sun, L., He, L., Zhang, H., Fink, B., Pan, H., & Zhai, C. (2026). The Association Between Serum α1-Acid Glycoprotein and Obesity and Abdominal Obesity in Women: A Cross-Sectional Study Based on NHANES Data From 2015 to 2018.

International journal of endocrinology, 2026, 1513929. https://doi.org/10.1155/ije/1513929

11. Kotlyar, M., & Carson, S. W. (1999). Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 37(1), 8–19.
12. Hossam Abdelmonem, B., Abdelaal, N. M., Anwer, E. K. E., Rashwan, A. A., Hussein, M. A., Ahmed, Y. F., Khashana, R., Hanna, M. M., & Abdelnaser, A. (2024). Decoding the Role of CYP450 Enzymes in Metabolism and Disease: A Comprehensive Review. Biomedicines, 12(7), 1467. https://doi.org/10.3390/biomedicines12071467
13. Basolo, A., Salvetti, G., Giannese, D., Genzano, S. B., Ceccarini, G., Giannini, R., Sotgia, G., Fierabracci, P., Piaggi, P., & Santini, F. (2023). Obesity, Hyperfiltration, and Early Kidney Damage: A New Formula for the Estimation of Creatinine Clearance. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 108(12), 3280–3286. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad330
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international, 105(4S), S117–S314. https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018
15. van Valkengoed, D. W., Krekels, E. H. J., & Knibbe, C. A. J. (2025). All You Need to Know About Allometric Scaling: An Integrative Review on the Theoretical Basis, Empirical Evidence, and Application in Human Pharmacology. Clinical pharmacokinetics, 64(2), 173–192. https://doi.org/10.1007/s40262-024-01444-6
16. Eleveld, D. J., Proost, J. H., Absalom, A. R., & Struys, M. M. (2011). Obesity and allometric scaling of pharmacokinetics. Clinical pharmacokinetics, 50(11), 751–756. https://doi.org/10.2165/11594080-000000000-00000
17. Yang, R., Ding, Q., Ding, J., Zhu, L., & Pei, Q. (2024). Physiologically based pharmacokinetic modeling in obesity: applications and challenges. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 20(8), 805–816. https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2388690
18. Chenel, M., Dallmann, A., Ince, I., Meyer, M., Schlender, J. F., Teutonico, D., & Sjögren, E. (2026). Best Practices in Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling. CPT: pharmacometrics & systems pharmacology, 15(7), e70295. https://doi.org/10.1002/psp4.70295
19. Tegenge, M. A., Yogurtcu, O. N., Belov, A. A., Wang, X., & Forshee, R. A. (2025). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation in Regulatory Review: US FDA CBER Experience and Perspectives. The AAPS journal, 27(6), 157. https://doi.org/10.1208/s12248-025-01155-1