

# Doporučené dávkování antikoagulancií v době pandemie obezity

**Alena Pilková**

Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Antikoagulancia jsou významnou terapeutickou skupinou léčiv uplatňující se v prevenci i léčbě tromboembolických onemocnění. Navzdory jejich širokému využití zůstává nezodpovězena řada otázek týkajících se jejich dávkování u stále rostoucí skupiny obézních pacientů. Publikované studie naznačují vhodnost navýšení profylaktických dávek parenterálních antikoagulancií, i když pro nejvíce studovaný enoxaparin nacházíme v literatuře rozdílná doporučení vedoucí k výrazným rozdílům ve stanovené dávce pro pacienty s vyšším stupněm obezity. V případě terapeutické dávky enoxaparinu je vhodné ponechat standardní dávku 1 mg/kg 2× denně až do hmotnosti cca 150 kg. Narůstající zkušenosti s podáním přímých perorálních antikoagulancií u obézních pacientů s fibrilací síní ukazují srovnatelnou účinnost a bezpečnost s neobézními, pro léčbu a prevenci TEN jsou preferovány rivaroxaban a apixaban. Samostatnou problematiku představuje podání perorálních antikoagulancií po bariatrických výkonech, vhodnou volbou zejména krátce po operaci jsou nízkomolekulární hepariny či apixaban. Při výběru léčiva a jeho dávky u pacienta s obezitou je vždy nutné kromě hmotnosti či BMI zohlednit i další faktory, jako je věk, polypragmazie a stav eliminačních funkcí a je vhodné využít stanovení příslušných koagulačních parametrů, případně hladin léčiv.

**Klíčová slova:** BMI, DOAC, fibrilace síní, heparin, nízkomolekulární hepariny, tromboembolická nemoc, warfarin.

## Recommended dosing of anticoagulants in times of obesity pandemic

Anticoagulants are an important therapeutic group of drugs used in the prevention and treatment of thromboembolic disease. Despite their widespread use, many questions remain unanswered regarding their dosage in the growing group of obese patients. Published studies indicate that an increase in prophylactic dose of parenteral anticoagulants may be appropriate, although for the most studied drug, enoxaparin, various recommendations lead to significant dosing differences for patients with higher degree of obesity. Therapeutic dosing of enoxaparin should be kept at the standard 1 mg/kg twice daily up to the weight of approx. 150 kg. The growing experience with direct oral anticoagulants in obese patients with atrial fibrillation shows comparable efficacy and safety, rivaroxaban and apixaban are preferred for treatment and prevention of thromboembolic disease. Anticoagulation after bariatric surgery represents a unique challenge, and low molecular weight heparins or apixaban are drugs of choice, especially shortly after the surgery. In addition to weight or BMI, other factors such as age, polypharmacy and elimination functions must always be considered when deciding on the appropriate drug and dose in a patient with obesity, and it is advisable to assess relevant coagulation parameters, and in some cases also drug levels.

**Key words:** atrial fibrillation, BMI, DOAC, heparin, low molecular weight heparins, thromboembolism, warfarin.

## Úvod

Spolu s rostoucí prevalencí obezity je nutno stále častěji rozhodovat o optimální farmakoterapii u skupiny obézních pacientů. Předpokládáme, že zejména u pacientů s obezitou 3. stupně (body mass

index – BMI nad 40 kg/m<sup>2</sup>) dochází k významným změnám v tělesném složení a eliminačních funkcích ovlivňujícím farmakokinetiku léčiv zejména na úrovni distribuce a exkrece. To vede k úvahám o tom, zda jsou standardní dávky léčiv u těchto pacientů stejně účinné a bezpečné,

jako je tomu u pacientů neobézních. Tyto úvahy nabývají na důležitosti zejména u léčiv s tzv. úzkým terapeutickým oknem, mezi něž patří také antikoagulantia. Fixní dávky bez ohledu na hmotnost pacienta mohou vést u obézních k poddávkování a riziku selhání léčby, při neadekvátním navýšení na základě celkové tělesné hmotnosti (TBW) naopak hrozí krvácení. Z důvodu nerovnoměrného nárůstu tukové a tukuprosté tkáně zavádíme tzv. upravenou tělesnou hmotnost (ABW), vypočítanou z TBW ponižené o vypočtenou hmotnost nadbytečné tukové tkáně, do které se hydrofilní léčiva distribuují pouze omezeně. Použití ABW nebo jiné metody úpravy tělesné hmotnosti však musí být podloženo konkrétními klinickými studiemi s ověřením plazmatických hladin léčiv. V současné době neexistuje jednoduchá metoda, která by na základě fyzikálně-chemických vlastností léčiva umožnila přesné odvození dávkovací hmotnosti (1). Kromě změn farmakokinetiky léčiv je dále třeba vzít v úvahu i skutečnost, že obezita je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik tromboembolické příhody (2, 3) i fibrilace síní (4), tudíž lze očekávat, že u řady pacientů s obezitou budeme stát před volbou vhodného antikoagulantia v adekvátní dávce. Následující text shrnuje dosavadní poznatky o farmakokinetických vlastnostech běžných antikoagulantů, a podává přehled o dosavadních publikovaných klinických zkušenostech a současných doporučeních pro použití antikoagulační léčby u pacientů s obezitou v indikacích prevence a léčby tromboembolické nemoci (TEN) a prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie (CMP/SE) u pacientů s fibrilací síní (FiS).

## Parenterální antikoagulantia

Mezi nejběžněji používaná parenterální antikoagulantia patří nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) a syntetický pentasacharid fondaparinux. Jedná se o léčiva s malým distribučním objemem odpovídajícím objemu krve, s omezenou distribucí do tukové tkáně a akumulací především v krvi a prokrvených tkáních. U pacientů s obezitou sice očekáváme nárůst intravaskulárního objemu, ale tento nárůst není s rostoucí váhou lineární a řada studií naznačuje, že standardní dávky nemusí být pro obézní pacienty vhodné (5–7).

Těžšíště použití UFH v dnešní době spočívá v podání za hospitalizace. Jelikož interindividuální variabilita antikoagulačního účinku UFH je obecně vysoká, je u pacientů bez ohledu na přítomnost obezity nutná úprava dávek na základě opakovaného monitorování koagulačních parametrů. Dávkování založené na TBW může vést u pacientů s obezitou 3. stupně k předávkování, zkušenosti u pacientů s hmotností nad cca 165 kg ukazují, že je vhodné snížení vypočtené dávky o 15–20 %. Ideální deskriptor (úprava dávkovací hmotnosti) však nebyl definován a zejména u akutně přijatých pacientů může být i odhad samotné TBW obtížný, proto je klíčové časté monitorování účinku pomocí aPTT nebo ACT (2).

LMWH se na rozdíl od UFH vyznačují předvídatelnější farmakokinetikou, která umožňuje u běžné populace dávkování založené na tělesné hmotnosti bez nutnosti rutinního monitorování.

V profylaktických dávkách je enoxaparin doporučen u chirurgických i interních pacientů v dávce max. 4 000 IU (40 mg = 0,4 ml) 1× denně bez ohledu na tělesnou hmotnost, SPC však upozorňuje na nedostatečně validované profylaktické režimy u pacientů s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Nadroparin je v profylaktických indikacích dávkován dle hmotnosti, pro

prevenci TEN u interně nemocných jde o 3 800 IU (0,4 ml) pro pacienty s hmotností ≤ 70 kg a 5 700 IU (0,6 ml) pro pacienty s hmotností > 70 kg. Tento dávkovací režim byl prověřen ve studii Fraisse et al. a dávkování vycházelo z předchozích zkušeností s chirurgickými pacienty. Je však nutno zmínit, že v této studii byli zařazeni pacienti s hmotností pouze do 110 kg (8). Profylaktické dávky bemiparinu se řídí rizikem výkonu, nikoliv hmotností pacienta (9).

Liu et al. v systematickém review a meta-analýze posuzovali možné úpravy dávkování LMWH v profylaxi a léčbě TEN. Nejčastější skupinou studovaných profylaktických režimů byli pacienti po bariatrickém výkonu a nejčastěji používaným LMWH byl enoxaparin. Studované vyšší profylaktické dávky se pohybovaly od 60 mg/den přes 40 mg 2× denně až po 60 mg 2× denně. V některých studiích však i dávky v kontrolní větvi překračovaly doporučení SPC (30 či 40 mg 2× denně, příp. 0,5 mg/kg/den). Pět z 11 studií doporučilo vyšší profylaktické dávky, tři studie doporučily následovat současná doporučení (3): mezi nimi i jediná studie posuzující u nás často využívaný nadroparin, která upřednostnila pro srovnatelný efekt i bezpečnost dávku 0,6 ml/den před dávkou 1,0 ml/den (10), a jediná studie s bemiparinem, která upřednostnila v ortopedické indikaci dávku 3 500 IU/den před dávkou 5 000 IU/den, i když průměrná hmotnost pacientů byla < 100 kg a autoři připouštějí, že při dalším zvýšení hmotnosti může být vyšší dávka prospěšná (11). Výsledky tří zbylých studií byly nejednoznačné. Meta-analýza pak prokázala snížení výskytu TEN při použití vyšších profylaktických režimů (OR 0,47; 95% CI 0,27–0,82; P = 0,007) bez signifikantního zvýšení rizika krvácení (OR 0,86; 95% CI 0,69–1,08; P = 0,20) (3). Navýšení profylaktické dávky nejvíce studovaného enoxaparinu se tak zdá být vhodné, konkrétní doporučení jsou však značně variabilní a bezpečnost a účinnost upravených režimů nebyla plně ověřena (viz Tab. 1). Kromě výše uvedených režimů 0,4, resp. 0,6 ml à 12 hod. se setkáme i s doporučením navýšit standardní profylaxi LMWH o cca 30 % (2, 12) nebo podat 0,5 mg/kg TBW 2× denně (viz Tab. 1).

Pozn.: V praxi může při uplatnění různých doporučení dojít ke značným rozdílům: např. pacient o výšce 180 cm a hmotnosti 126 kg (BMI 37 kg/m<sup>2</sup>) může dostat jak obvyklou dávku 0,4 ml 1× denně (6, 9), tak 0,5 mg/kg TBW, tj. 60 mg 2× denně (7), což představuje až trojnásobný rozdíl v celkové denní dávce.

Profylaktické podání LMWH 2× denně může také vést v praxi k lékovým pochybením či komplikovat výkony s rizikem krvácení prováděné v dopoledních hodinách.

Pokud jde o terapeutické dávkování LMWH, SPC enoxaparinu upozorňuje na nevhodnost použití režimu 1,5 mg/kg 1× denně (tzv. Forte), pro nadroparin příslušné SPC uvádí, že rostoucí dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti nelze vztáhnout na pacienty vážící více než 100 kg a pacienti musí být pečlivě klinicky sledováni. SPC bemiparinu uvádí dávku 115 IU/kg u pacientů vážících více než 100 kg bez uvedení horního limitu (9).

Při srovnání efektu snížené terapeutické dávky (nejčastěji na 0,8 mg enoxaparinu/kg 2× denně) u obézních s BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> ve srovnání s dávkou standardní (1 mg/kg 2× denně) zjistili Liu et al., že snížení dávky bylo spojeno s nižším rizikem krvácení (OR 0,30; 95% CI 0,10–0,89; P = 0,03), signifikantně však byl zvýšen počet pacientů, kteří nedosáhli cílo-

**Tab. 1.** Informace k úpravě dávkování některých parenterálních antikoagulancií u obézních dle vybraných lékových databází (6, 7)\*

| léčivo              | profylaxe TEN   |  | terapie a rekurence TEN   |  |
|---------------------|---|--|---|--|
|                     | Lexicomp  | Micromedex   | Lexicomp  | Micromedex   |
| <b>heparin</b>      | s. c.: 5 000–7 500 IU po 8 h<br><b>BMI &gt; 50 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>zvážit horní hranici  | <b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup></b><br>covid-19, s. c.: 7 500 IU 2–3×<br>denně konkomitantní ASA: dávky<br>7 500 IU po 8 h spojeny s vyšším<br>rizikem krvácení   | <b>BMI 30–39 kg/m<sup>2</sup></b> (i. v.): výpočet<br>dle TBW, dále dle lab. výsledků<br><b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup></b> (i. v.): výpočet<br>dle ABW, dále dle lab. výsledků | pro dávkování lze využít jak TBW,<br>tak ABW, dále dle lab. výsledků<br><b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>pac. mohou vyžadovat nižší<br>dávky                                 |
| <b>enoxaparin</b>   | <b>BMI 30–39 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>obvyklé dávkování<br><b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>40 mg po 12 h nebo<br>0,5 mg/kg TBW po 12 h<br><b>BMI &gt; 50 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>zvážit 60 mg po 12 h nebo<br>0,5 mg/kg TBW po 12 h | zvážit následující:<br><b>BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>60 mg po 24 h<br><b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>40 mg po 12 h<br><b>BMI &gt; 50 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>60 mg po 12 h<br>alternativně:<br><b>BMI od ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>0,5 mg/kg TBW po 12 h | 1 mg/kg TBW po 12 h, obvykle<br>0,7–1 mg/kg TBW<br><b>BMI ≥ 50 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>zvážit dolní hranici  | 1 mg/kg TBW po 12 h do 144 kg,<br>upřednostnit před 1,5 mg/kg 1×<br>denně<br><b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>zvážit 0,7–0,8 mg/kg TBW po<br>12 h, max. 150 mg v jedné dávce |
| <b>fondaparinux</b> | <b>BMI 30–39 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>obvyklé dávkování (2,5 mg 1×<br>denně)<br><b>BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>5 mg 1× denně  | —  | obvyklé dávkování (> 100 kg:<br>10 mg) pro<br><b>BMI &gt; 45 kg/m<sup>2</sup> či &gt; 150 kg</b><br>nedostatek dat, zvážit jiné terap.<br>možnosti                            | <b>BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>:</b><br>dávka dle TBW (> 100 kg: 10 mg)  |

\* stav k 12/2023

ABW – adjusted body weight (upravená tělesná hmotnost, obvykle zahrnující 40 % z rozdílu mezi celkovou a ideální hmotností, tj.  $ABW = IBW + 0,4 (TBW - IBW)$  (1), výpočet dostupný též na řadě webových kalkulačtorů), ASA – kys. acetylsalicylová, BMI – body mass index, TBW – total body weight (celková tělesná hmotnost)

vého anti-Xa (OR 4,23; 95% CI 1,97–9,07;  $P = 0,0002$ ). Výskyt rekurentních TEN byl v obou skupinách příliš nízký pro posouzení klinického významu tohoto zjištění (3). Pro rutinní redukci dávky tedy nemáme s ohledem na riziko selhání terapeutického efektu dostatek údajů.

Pozn.: BMI 30 kg/m<sup>2</sup> může být příliš nízkou hranicí pro snižování terapeutické dávky LMWH, např. u pacienta s 120 kg by 0,8 mg/kg představovalo limitaci na 1,0 ml po 12 hod., přičemž některé zdroje (viz Tab. 1) doporučují dávku do cca 150 kg neredukovat a praxe potvrzuje, že zvykové zastropování dávky na max. 1,0 ml po 12 hod. u pacientů s hmotností nad 100 kg mnohdy nevede k dosažení cílových hodnot anti-Xa. Naopak, u pacientů s BMI nad 50 kg/m<sup>2</sup> může být iniciační dávkování 0,7 mg/kg po 12 hod. s následnou úpravou dle anti-Xa vhodné.

Jak již bylo zmíněno, monitorování anti-Xa při podání LMWH v prevenci či terapii TEN není rutinně doporučováno, pro pacienty s obezitou 3. stupně, resp. nad 150 kg, však může být přínosem (2, 6).

Fondaparinux je u pacientů bez renální insuficience v profylaxi TEN indikován ve fixní dávce 2,5 mg/den. Malá studie u pacientů s 3. stupněm obezity prokázala nedostatečnou hodnotu anti-Xa aktivity u téměř poloviny, naopak ve studii s bariatrickými pacienty dosáhlo cílové hodnoty anti-Xa při dávce 5 mg/den 74 % z nich. Klinický dopad případného navýšení dávky je však nejasný (2, 12). V terapeutickém dávkování je fondaparinux dávkován dle hmotnosti, pro pacienty nad 100 kg v dávce 10 mg/den, zkušenosti s hmotností významně převyšující tuto hranici jsou však omezené (Tab. 1).

Případné navýšování dávek je v našich podmínkách problematické i vzhledem tomu, že v ČR je tč. na trhu dostupný jediný přípravek s obsahem pouze 2,5 mg v předplněné stříkačce. Vyšší denní dávky tak musejí být podány buď aplikací více jednotlivých injekcí, nebo přeplněním injekcí do větší stříkačky.

Pro pacienty se závažnější obezitou se tedy pro nedostatek údajů nabízí přednostní využití LMWH, zejména enoxaparinu, v případě

rozvoje heparinem indukované trombocytopenie a nutnosti podání fondaparinuxu pak opět monitoring účinku pomocí anti-Xa.

## Perorální antikoagulancia

Warfarin je léčivo s výbornou biologickou dostupností, dlouhým plazmatickým poločasem, vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny a relativně malým distribučním objemem 0,14 l/kg (7). U obézních pacientů byl popsán delší čas a vyšší iniciační dávky potřebné k dosažení cílového INR, stejně jako pozitivní korelace mezi BMI a velikostí udržovací dávky (2, 13). Individuální dávka warfarinu je však ovlivněna mnoha dalšími faktory, jako je genetický polymorfismus CYP2C9 a VKORC, příjem vitamínu K potravou či potenciálem k četným lékovým interakcím. Zásadní je tedy pečlivý monitoring antikoagulační aktivity pomocí pravidelných kontrol INR a zhodnocení lékových interakcí při změnách souběžné terapie. Na tomto místě zmiňujeme např. zvýšení efektu warfarinu při podání nesteroidních antiflogistik, jejichž užívání je ve skupině obézních pacientů poměrně časté z důvodu muskulo-skeletálních bolestí (13). Dále je třeba pamatovat, že v případě terapie obezity může dojít ke změnám množství vstřebaného vitamínu K, a tím efektu warfarinu jak úpravou dietních zvyklostí, tak při terapii orlistatem.

Přímá perorální antikoagulancia (direct oral anticoagulants – DOAC) jsou v současné době preferovanými léčivy jak pro léčbu a prevenci rekurence TEN, tak pro prevenci CMP/SE u pacientů s FiS (4, 14). V profylaxi TEN se tč. uplatňují v ortopedii, u pacientů po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (9). Vybrané farmakokinetické vlastnosti, jejich změny u obézních pacientů a podíl pacientů s obezitou v randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) hodnotících bezpečnost a účinnost DOAC v indikaci prevence CMP/SE u pacientů s FiS uvádí tabulka 2.

Původní doporučení ISTH z roku 2016 navrhovalo, aby v léčbě a prevenci TEN nebyla DOAC podávána pacientům s > 120 kg nebo BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> a v případě jejich podání byla provedena kontrola

**Tab. 2.** Vybrané farmakokinetické vlastnosti a změny v obezitě, zastoupení ve studiích (2, 9, 15)

| léčivo      | BAV (%)           | místo absorpce                | Vd (l) | podíl renální eliminace (%) | farmakokinetické změny u obézních  | podíl obézních v reg. studiích pro FiS (%)         |
|-------------|-------------------|-------------------------------|--------|-----------------------------|--|--|
| dabigatran  | 3–7               | žaludek<br>duodenum           | 50–70  | 80                          | ↓ c o 21 % pro ≥ 100 kg oproti 50–<br>< 100 kg<br>↑ Vd o 0,77 %/kg nad 80 kg | ≥ 100 kg: 17,1<br>BMI > 36 kg/m <sup>2</sup> : 9,9 |
| apixaban    | 50                | žaludek<br>tenké střevo       | 21     | 27                          | ↓ c <sub>max</sub> a AUC o 31 a 23 % nad<br>120 kg oproti 65–85 kg           | > 120 kg: 5,4<br>BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : 40   |
| edoxaban    | 63–72             | žaludek<br>prox. tenké střevo | 107    | 50                          | žádné klin. významné změny c <sub>max</sub><br>a c <sub>min</sub> nad 120 kg | BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : 40,3                  |
| rivaroxaban | 100<br>(s jídlem) | prox. tenké střevo            | 50     | 35                          | žádné klin. významné změny c <sub>max</sub><br>a AUC nad 120 kg              | > 90 kg: 28,1<br>BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> : 13,2 |

AUC – plocha pod křivkou, BAV – biologická dostupnost, BMI – body mass index, c – koncentrace normalizovaná na dávku, c<sub>max</sub> – vrcholová koncentrace, c<sub>min</sub> – údolní koncentrace, FiS – fibrilace síní, Vd – distribuční objem

plazmatických hladin léčiv (16). Důvodem tohoto omezení bylo relativně nízké zastoupení této skupiny pacientů v randomizovaných studiích a farmakokinetická data naznačující možné změny expozice u pacientů s vyšším stupněm obezity (Tab. 2). Dokument ISTH z roku 2021 (17) na základě dostupných dat ze studií fáze III, retrospektivních a prospektivních studií fáze IV, meta-analýz a dalších publikovaných farmakokinetických studií uvádí aktualizaci tohoto doporučení (Tab. 3)

Jako nejvhodnější DOAC se u obézních pacientů jeví rivaroxaban a apixaban. Pozorované farmakokinetické změny (viz Tab. 2) nejsou považovány za klinicky významné, analýzy dat z randomizovaných studií posuzujících tato léčiva v prevenci TEN v ortopedii neprokázaly zvýšený výskyt TEN u obézních ve srovnání s enoxaparinem, obdobně post hoc analýza studií EINSTEIN DVT a EINSTEIN PE neprokázala u skupiny s BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> při léčbě HŽT a PE signifikantní rozdíl v rekurenci TEN či výskytu závažného krvácení u rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem. Také několik observačních studií potvrdilo minimálně obdobnou účinnost a bezpečnost tohoto DOAC. Rovněž studie srovnávající celou skupinu DOAC u obézních pacientů, ať již ve srovnání s warfarinem, nebo napříč hmotnostními a BMI kategoriemi dospěly k obdobným závěrům, přičemž zkušenosti s dabigatranem a edoxabanem je výrazně méně a farmakokinetická data vzbuzují obavu z rizika selhání účinku dabigatranu (17).

V SPC v ČR registrovaných přípravků je u dabigatranu uvedeno, že klinická zkušenost u pacientů s hmotností nad 110 kg je velice omezená, úprava dávky se neprovádí a je nutné pečlivé sledování. Také

u apixabanu a rivaroxabanu je uvedeno, že úprava dávky není nutná, u edoxabanu bližší informace chybí (9).

Vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu, rychlejšímu nástupu účinku, spolehlivému efektu bez nutnosti rutinní monitorace a menšímu riziku lékových interakcí jsou DOAC antikoagulační léčbou první volby i u pacientů s fibrilací síní. I v této indikaci, tedy v prevenci CMP/SE u obézních pacientů, současná doporučení ESC a EHRA (2, 18) uplatňují podobné principy jako výše zmíněné doporučení ISTH z roku 2016, tedy možnost standardního využití DOAC u pacientů s BMI do 40 kg/m<sup>2</sup>, a pro pacienty zejména s BMI ≥ 50 kg/m<sup>2</sup> navrhuje kontrolu (údolních) hladin léčiva, příp. upřednostnění terapie warfarinem. Thangjui et al. zahrnuli do systematického review a metaanalýzy celkem 13 studií a dospěli k následujícím závěrům: Při srovnání DOAC s warfarinem u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (5 studií, 18 548 pacientů) nebyl nalezen signifikantní rozdíl v prevenci CMP/SE (RR 0,85; 95% CI 0,56–1,29) a léčba DOAC byla spojena se statisticky nižším výskytem závažného krvácení (RR 0,62; 95% CI 0,48–0,80). Při srovnání bezpečnosti a účinnosti DOAC mezi obézními (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) a neobézními (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>) (8 studií, 53 278 pacientů) měli obézní uživatelé DOAC nižší riziko CMP/SE (RR 0,77; 95% CI 0,70–0,84) a srovnatelné riziko závažného krvácení (RR 1,02; 95% CI 0,94–1,09). Žádná ze zahrnutých studií neuváděla monitoring hladin DOAC, léčiva byla podávána ve standardních dávkách (19). Data z post hoc analýz registračních studií a observačních studií tak naznačují, že léčba u pacientů s vysokým BMI nebo vysokou hmotností nepřináší horší výsledky než terapie warfarinem.

**Tab. 3.** Doporučení k použití DOAC pro prevenci a léčbu TEN u pacientů s obezitou, dle ISTH SCC 2021, převzato z (17)

| V souladu s doporučením z roku 2016 je možno podat kterékoliv DOAC pacientům do BMI 40 kg/m <sup>2</sup> nebo do 120 kg. Na pacienty překračující tuto hranici se vztahují následující doporučení:   |
|--|
| 1. Standardní dávky apixabanu nebo rivaroxabanu lze využít pro léčbu a prevenci rekurence TEN bez ohledu na vysoké BMI či hmotnost, přičemž pro rivaroxaban je k dispozici více dat. Dalšími možnostmi je terapie s využitím VKA, LMWH nebo fondaparinuxu.   |
| 2. Standardní dávky apixabanu nebo rivaroxabanu lze využít pro primární prevenci TEN* bez ohledu na vysoké BMI či hmotnost.  |
| 3. Není doporučeno podávat dabigatran a edoxaban (a betrixaban**) pro léčbu a prevenci TEN u pacientů s BMI > 40 kg/m <sup>2</sup> nebo s > 120 kg, vzhledem k nepřesvědčivým údajům pro dabigatran a nedostatků údajů pro edoxaban (a betrixaban**).  |
| 4. Není doporučeno pravidelné monitorování vrcholové nebo údolní hladiny DOAC, protože k dispozici není dostatek údajů umožňujících na základě tohoto měření další rozhodnutí o terapii.   |
| 5. Není doporučeno podávat DOAC k léčbě nebo prevenci TEN v časném období po bariatrickém výkonu (z důvodu obavy z rizika snížené absorpce), u těchto pacientů je preferováno zahájení parenterální antikoagulace. Převedení na VKA nebo DOAC je možné po min. 4 týdnech parenterální léčby, v takovém případě je doporučena kontrola údolní hladiny pro kontrolu absorpce léku a jeho biologické dostupnosti. |

BMI – body mass index, DOAC – přímá perorální antikoagulancia, LMWH – nízkomolekulární hepariny, TEN – tromboembolická nemoc, VKA – antagonisté vitamínu K (v ČR warfarin)

\* V ČR je tč. indikace omezena na elektivní výměnu kyčelního či kolenního kloubu

\*\* betrixaban není tč. v ČR registrován



Jednotlivá DOAC se pak mohou mezi sebou lišit, např. Deitelzweig et al. analyzovali data ze zdravotní databáze USA. Zatímco riziko CMP/SE bylo u obézních pacientů (definováno jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> nebo MKN kódy pro obezitu) pro všechna DOAC podobné, dabigatran měl vyšší riziko závažného krvácení než apixaban, ale nižší než rivaroxaban (20).

## Bariatrické výkony

Specifickou problematiku pak představuje perorální podání antikoagulační terapie u obézních pacientů po bariatrickém výkonu (BV). Ke zvýšenému tromboembolickému riziku v důsledku obezity a recentně provedeného operačního zákroku přistupuje také riziko ovlivnění farmakokinetických parametrů DOAC v důsledku narušení či obcházení cílového místa absorpce těchto léčiv, změna solubility v důsledku zvýšení žaludečního pH, změna tranzitního času gastrointestinálním traktem (GIT), alterace střevního metabolismu a efluxních pump a restrikce perorálního příjmu (21, 22).

Jak je uvedeno ve stanovisku ISTH (Tab. 3), časně po BV je vhodné v terapii TEN upřednostnit parenterální antikoagulační léčbu. Podání warfarinu bezprostředně po provedení gastrického bypassu a sleeve gastrektomie je spojeno s významným vzestupem rizika krvácení, nutnosti rehospitalizace a mortality (6). Několik studií také popsalo nutnost snížení dávky warfarinu v pooperačním období, s následným návratem k předoperačním dávkám v průběhu dalších měsíců. Tato zvýšená citlivost k warfarinu je pravděpodobně způsobena změnami v příjmu potravy a snížením absorpce vitamínu K spojeným s restrikcí perorálního příjmu a alterací GIT (6, 23).

Podání DOAC po BV také vzbuzuje řadu obav: jedná se o léčiva s absorpcí v horní části GIT (viz Tab. 2), která je alterována či přímo obcházena v důsledku operace, zvýšení pH žaludku může snížit vstřebání dabigatranu a biodostupnost rivaroxabanu v dávkách  $\geq 15$  mg výrazně závisí na podání s jídlem. Výsledná expozice DOAC je do určité míry také ovlivněna efluxním transportérem P-glykoproteinem a metabolizací střevními enzymy CYP 3A4, přičemž exprese enzymů i transportérů ve střevním lumen se po BV může změnit; v současné době však není k dispozici dostatek údajů o tom, jak významný může být dopad těchto změn (22).

Leong et al. shrnuli současné znalosti o podání DOAC po BV. Publikována byla řada kazuistik, sérií kazuistik a kohortových studií. Studie sledující farmakokinetiku apixabanu popsaly plazmatické hladiny v očekávaném terapeutickém rozmezí, u rivaroxabanu dosáhla očekávaného rozmezí cca polovina pacientů, měření hladin dabigatranu prokázalo u 75 % pacientů hladiny pod očekávaným rozmezím, dostatečné hladiny nedosáhl ani jediný kazuisticky popsaný pacient užívající edoxaban. Kvalita důkazů byla zhodnocena jako velmi nízká, publikovaná data se liší jak indikací k podání DOAC, tak provedeným typem výkonu (21), přičemž předpokládáme, že gastrická bandáž či sleeve gastrektomie budou mít na biodostupnost DOAC menší vliv než

např. Roux-en-Y-gastrický bypass (22). V čase od BV dochází k postupné adaptaci GIT, což bude mít opět dopad na vstřebání léčiv; i v tomto ohledu je obtížné data z různých studií porovnat mezi sebou (např. pro apixaban byla referována doba od BV k měření hladiny léčiva v rozmezí 3 dny až 11,3 let) (21). Z dostupných informací a z farmakokinetického hlediska se zdá být nejvhodnějším lékem apixaban, jelikož se vstřebává po celé délce tenkého střeva, nezávisle na pH nebo příjmu potravy (22). Vzhledem k omezeným údajům však je pro ověření dostatečné absorpce vhodná kontrola hladiny DOAC (17, 18, 21).

## Další faktory ovlivňující antikoagulační terapii u obézních pacientů

BMI pacienta není jediným rozhodovacím kritériem pro volbu správného léčiva ve správné dávce. Vždy musíme zohlednit i samotnou hmotnost, neboť pacienti malého vzrůstu mohou dosahovat vysokého BMI i při hmotnosti nepřesahující 100 kg. Eliminace LMWH i DOAC je významně ovlivněna renálními funkcemi pacienta (RF), v případě renální insuficience je třeba léčbu náležitě upravit dle platných doporučení (18). Pro co nejpřesnější odhad RF je vhodné využít výpočet dle CKD-EPI s přepočtem na tělesný povrch a nevyužívat v rovnici dle Cockrofta a Gaulta TBW, což nadhodnocuje RF (1). Naopak při augmentované glomerulární filtraci může dojít k selhání terapie, zejména u antikoagulancií s vysokou mírou renální eliminace. U některých antikoagulačních léčiv je doporučeno snížení dávky u starších pacientů, v takovém případě je otázkou, jak posoudit kombinaci vysokého věku a přítomné obezity. Rámec tohoto sdělení také přesahuje posouzení dalších rizikových faktorů antikoagulační léčby, jako jsou např. hepatální insuficience, polymorbidita či polypragmatie s rizikem lékových interakcí.

## Závěr

Antikoagulační léčba obézních pacientů představuje komplexní problematiku, při níž je nutno hodnotit nejen hmotnost či BMI, ale také další rizikové faktory na straně pacienta, stejně jako farmakokinetické vlastnosti daného léčiva a indikaci pro jeho podání. Při podání UFH a warfarinu rozhodujeme o vhodné dávce především na základě příslušných koagulačních vyšetření, při podání LMWH pacientům s BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> je možno zvážit alternativní režim zvýšených profylaktických, event. snížených terapeutických dávek, standardní dávky DOAC u obézních nenavýšujeme. Přestože podání LMWH, fondaparinuxu a DOAC rutinní monitoring nevyžadují, u této skupiny pacientů může mít stanovení anti-Xa, resp. hladiny DOAC jistý přínos. Musíme si ovšem uvědomit, že referenční terapeutická rozmezí DOAC nejsou definována, měření nám tedy může poskytnout jen orientační informaci, zda je expozice léčivu přiměřená. Obézní pacienti v praxi představují širokou a různorodou skupinu, zhodnocení celkového benefitu a rizika antikoagulační léčby tedy vyžaduje vždy individuální posouzení a je prostorem pro multidisciplinární spolupráci.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena projektem MZ ČR RVO-VFN 64165. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Pilikova A, Hartinger MJ. Zmeny farmakokinetiky leziv u obeznych pacientu. *Vnitr Lek*. 2020;66:465-471.
2. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39:1672-1686f. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy066.
3. Liu J, Qiao X, Wu M, et al. Strategies involving low-molecular-weight heparin for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1084511. DOI: 10.3389/fendo.2023.1084511.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1711-1721. DOI: 10.1586/erc.10.160.
6. Lexicomp Online. In: Waltham, MA: UpToDate, Inc.; přístup 12/2023.
7. IBM Micromedex. In: Greenwood Village (CO): IBM Corporation; přístup 12/2023.
8. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1109-1114. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9807025.
9. Platná SPC. Dostupná z Databáze léků, www.sukl.cz. In: Státní ústav pro kontrolu léčiv; přístup 12/2023.
10. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg*. 2001;11:670-676. DOI: 10.1381/09608920160558588.
11. Vavken P, Lunzer A, Grohs JG. A prospective cohort study on the effectiveness of 3500 IU versus 5000 IU bempiparin in the prophylaxis of postoperative thrombotic events in obese patients undergoing orthopedic surgery. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121:454-458. DOI: 10.1007/s00508-009-1175-x.
12. Vandiver JW, Ritz LJ, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:475-481. DOI: 10.1007/s11239-015-1231-5.
13. Soyombo BM, Taylor A, Gillard C, et al. Impact of body mass index on 90-day warfarin requirements: a retrospective chart review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021;15:17539447211012803. DOI: 10.1177/17539447211012803.
14. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160:2247-2259. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.056.
15. Mocini D, Di Fusco SA, Mocini E, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Obesity and Atrial Fibrillation: Position Paper of Italian National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). *J Clin Med*. 2021;10. DOI: 10.3390/jcm10184185.
16. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1308-1313. DOI: 10.1111/jth.13323.
17. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1874-1882. DOI: 10.1111/jth.15358.
18. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23:1612-1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.
19. Thangjui S, Kewcharoen J, Yodsuwan R, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulant in morbidly obese patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8:325-335. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab026.
20. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVA Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. *J Clin Med*. 2020;9. DOI: 10.3390/jcm9061633.
21. Leong R, Chu DK, Crowther MA, et al. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery-What is the evidence? *J Thromb Haemost*. 2022;20:1988-2000. DOI: 10.1111/jth.15823.
22. Piliková A, Hartinger JM. Změny farmakokinetiky pacientů s obezitou. In: Fábryová a kol. *Klinická obezitologie*. 2. vydání, Brno: Facta Medica; 2023.
23. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*. 2017;130:517-524. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033.