

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 studii 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 vahou lineární a řada studií naznačuje, že standardní dávky nemusí být pro obézní pacienty vhodné (5–7).

Těžšíste 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 Fraise 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-