

**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 duodenum           | 50–70  | 80                          | ↓ c o 21 % pro ≥ 100 kg oproti 50–< 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 tenké střevo       | 21     | 27                          | ↓ c <sub>max</sub> a AUC o 31 a 23 % nad 120 kg oproti 65–85 kg           | > 120 kg: 5,4<br>BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : 40   |
| edoxaban    | 63–72          | žaludek prox. tenké střevo | 107    | 50                          | žádné klin. významné změny c <sub>max</sub> a c <sub>min</sub> nad 120 kg | BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> : 40,3                  |
| rivaroxaban | 100 (s jídlem) | prox. tenké střevo         | 50     | 35                          | žádné klin. významné změny c <sub>max</sub> 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 rekurenci 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 nedostatku 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