

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.