

Aktuelizacija kompleksnog problema profilakse venskog tromboembolizma u gojaznih osoba

Nebojša Antonijević^{1,2}, Ljubica Jovanović², Ivana Živković², Milan Apostolović^{1,3}, Miodrag Vukčević^{1,4}, Vladimir Kanjuh^{1,5}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ² Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ³ Institut za ortopedsko-hirurške bolesti "Banjica", ⁴ Kliničko bolnički centar "Bežanijska kosa", ⁵ Srpska akademija nauka i umetnosti, Odbor za kardiovaskularnu patologiju

Sažetak

Bez obzira što se gojaznost prepoznaje kao izražen faktor rizika za venski tromboembolizam (VTE), ni najnovije preporuke iz 2012. godine, kao ni one prethodne, mada specifikuju, ne osvetljavaju u dovoljnoj meri problematiku trombopofilakse gojaznih osoba. Ipak, jedan broj studija ističe da su preporučene fiksne doze antikoagulanasa za opštu populaciju suboptimalne u gojaznih osoba prevažno zbog kompleksnosti farmakokinetike u ovoj populaciji. Samo segment tog problema predstavlja, između ostalog, kako poremećena apsorpcija supkutano primenjenog leka iz slabije prokrvljenog masnog tkiva, tako i niži procenat dobro vaskularizovanog mišićnog tkiva u odnosu na ukupnu telesnu masu i posledični rizik od predoziranja antikoagulatnih lekova usled simplifikovanog izračunavanja doze prema kilogramu ukupne telesne mase. Problem dalje usložnjava uticaj ubrzanog renalnog klirensa leka i stepena glomerularne filtracije u gojaznih, poremećaj određenih hepatičkih metaboličkih procesa i od leka i stepena gojaznosti zavisani volumen distribucije.

Na kontroverznost profilakse VTE u gojaznih ukazuje postojanje većeg broja supkutanih doznih režima niskomolekularnih, nefrakcionisanih heparina i selektivnih antagonista FXa, kao i problematična validnost monitoringa ovih lekova standardnim testovima. Alternativno rešenje bi predstavljalo primena niskodoznog intravenskog režima nefrakcionisanog heparina, uvođenje peroralnih antikoagulanasa tipa antagonista vitamina K uz relativno jednostavan monitoring pomoću INR i neizostavnu mehaničku profilaksu VTE adaptiranu prema potrebama ove populacije.

Ključne reči

venski tromboembolizam, gojaznost, antikoagulantna terapija i profilaksa

Gojaznost i venski tromboembolizam

Gojaznost je stanje koje se karakteriše povećanim nakupljanjem masnog tkiva u organizmu definisano indeksom telesne mase (*Body Mass Index – BMI*) većim od 30 kg/m². Termin morbidna gojaznost se odnosi na osobe sa BMI većim od 40 kg/m².¹ Kod gojaznih osoba relativni rizik od venskog tromboembolizma (VTE) je 2 do 3 puta veći.² U osoba povećane telesne mase sa BMI preko 25kg/m² posle elektivne operacije zamene kuka (*total hip replacement – THR*) rizik od rehospitalizacije zbog simptomatskog VTE u odnosu na one sa normalnim BMI je 2,5 puta veći.³ Procenjuje se da je rizik od plućne embolije skoro šest puta veći u osoba sa BMI preko 35kg/m².^{4,5} Plućni embolizam se prepoznaje kao najčešći uzrok mortaliteta posle hirurških intervencija morbidno gojaznih osoba, naročito posle barijatrijske hirurgije. Zabrinjava podatak da je 80% obduciranih osoba posle barijatrijske hirurgije imalo mikroskopske

znake embolije pluća, kao i činjenica da je samo kod njih 20% u celokupnom kliničkom toku posumnjano na plućnu emboliju. Kod 30% ovih bolesnika plućna embolija je obdukcijom dokazana kao uzrok mortaliteta.⁶ Studija Livingstona i saradnika ukazuje da ovaj broj može biti i znatno veći, preciznije, navodi se da je posle barijatrijske hirurgije (*gastric bypass surgery*) 43% bolesnika umrlo zbog plućne embolije.⁷

Patogeneza venskog tromboembolizma u gojaznih osoba

Faktori rizika za arterijski tromboembolizam u poslednje vreme se prepoznaju kao faktori rizika za venski tromboembolizam. Među njima gojaznost se identifikuje kao bitan zajednički faktor rizika, a masno tkivo kao važan prožimajući kompleksni i integrativni patogenetski uzročnik tromboembolizma.⁸ Dokazano je da je masno tkivo važno mesto produkcije proangiogenih, proinfla-

maternih citokina, hemokina, prokoagulantnih medijatora (tkivni faktor, *plasminogen activator inhibitor-1*, odnosno PAI-1) i vazoaktivnih supstanci (angiotenzinogen, endotelin-1) koje mogu doprinosti nastanku hiperkoagulabilnog stanja.^{4,8} Proangiogeni faktori koje proizvode endotelne ćelije adipoznog tkiva su: VEGF (*vascular endothelial growth factor*), *fibroblast growth factor-2*, PDGF (*platelet derived growth factor*), angiopodin 1 i 2, *placental growth factor*, plazminogenijski aktivatori. Mnogi od njih poznati su takođe i kao potencijalni induktori protrombotskog stanja.^{4,5,8} Akumulacija visceralnog masnog tkiva dovodi do disregulacije adipocita, disproporcionalne produkcije proinflamatornih citokina i reaktanata akutne faze (IL-1 β , IL-6, TNF-1, MCP-1, MIF, IL-6, fibrinogen, von Willebrandov faktor, F VIII, prokoagulantne mikropartikule), F VII, angiotenzina II i protrombina, indukcije sistemske inflamacije i posledične aktivacije koagulacione kaskade.^{4,8,9} K tome, adipozno tkivo vodi aktivaciji hemoatraktanata kao što je makrofagni hemoatraktantni protein-1 koji privlači inflamatorne ćelije amplifikujući dalje proinflamatorno stanje.

Povećanje abdominalnog masnog tkiva kompleksnim mehanizmima disreguliše sekreciju adipokina i adipocitokina. Adipociti su primarno mesto produkcije **leptina** koji se prekomerno proizvode u gojaznih i poseduje kapacitet da indukuje proangiogena, proinflamatorna i protrombotska stanja. Mada je leptin sam po sebi proinflamatorni molekul (stimuliše efekte monocita, endotelnih ćelija, trombocita i glatke muskulature), te stoga dovodi do protrombotskog stanja, on takođe uzrokuje ushodnu ekspresiju VEGF i defektnu fibrinolizu povećavajući nivo PAI-1 i tkivnog faktora.^{4,5,8,10}

Rezistin indukuje nastanak insulinske rezistencije i deluje proinflamatorno. Nasuprot leptinu, **adiponektin** ima antitrombotski i antiinflamatorni efekat, dok **ghrelin** deluje antiinflamatorno u krvnim sudovima, inhibira angiotenzinom II indukovanu proliferaciju i kontrakciju, ali nema uticaja na trombocite.^{8,9}

Pored hiperkoagulabilnosti, u patogenezi nastanka VTE u gojaznih osoba, između ostalog, dodatnu ulogu mogu imati: smanjena mobilnost, perioperativna staza krvi, opstruktivna *sleep apnea* i hipoventilacioni sindrom.¹¹

Farmakokinetika u gojaznih osoba

U masnom tkivu protok krvi i perfuzija su smanjeni u odnosu na dobro vaskularizovano mišićno tkivo (*lean body mass*), te se javljaju promene u volumenu distribucije leka, a prisutan je i poremećaj vezivanja za proteine plazme. U gojaznih se povećava renalni klirens leka (linalno sa *lean* mišićnom masom, nelinearno sa ukupnom telesnom masom) i stepen glomerularne filtracije, dolazi do promena u određenim metaboličkim procesima u jetri, te nema linearne distribucije leka u odnosu na telesnu masu, usled čega je doziranje lekova u gojaznih osoba nedovoljno prediktibilno.¹²

Međutim, s obzirom na slabiju prokrvljenost masnog tkiva, postoji opasnost da se simplifikovanim računanjem doze prema kilogramu ukupne telesne mase odredi preterano visoka doza antikoagulantnih lekova. Volumen distribucije niskomolekularnih heparina (LMWH)

neznačajno je povećan kod gojaznih osoba.^{13,14} Visok procenat masnog tkiva i niži procenat mišićne mase (*lean body mass*) može uticati na distribuciju leka u tkivima. Novija saznanja ukazuju da je volumen distribucije specifičan u odnosu na svaki lek pojedinačno i zavisao od njegovih farmakoloških karakteristika.⁴

Gojazni bolesnici eliminišu LMWH renalnim putem brže nego negojazni.^{13,14} Takođe, gojaznost može uticati na pojačan metabolizam leka u jetri utičući na procese glukuronidacije i sulfacije.⁴

Bioraspoloživost antikoagulantnih lekova kod gojaznih osoba

Treba voditi računa o činjenici da gojazni često u plazmi imaju više prokoagulantnih činilaca, reaktanata akutne faze (fibrinogen, von Willebrandov faktor, F VIII, prokoagulantne mikropartikule) koji **smanjuju bioraspoloživost nefrakcionisanog heparina (UFH)**, pa je po tom osnovu dozu leka potrebno dodatno modifikovati.^{4,15,16}

I kod gojaznih osoba, kao i kod osoba sa normalnom telesnom masom, bioraspoloživost supkutano primenjenog UFH je niža od intravenski primenjenog UFH. Problem slabije bioraspoloživosti UFH moguće je prevazići primenom većih supkutanih doza UFH ili intravenskom primenom UFH u odgovarajućim dozama, ili, pak, prelaskom na primenu LMWH ili peroralnih antikoagulanasa.^{17,18}

Pri odluci o izboru antikoagulansa potrebno je uzeti u obzir i to da *LMWH imaju značajno bolju bioraspoloživost u odnosu na UFH*.^{15,16} Kod osoba koje nisu gojazne bioraspoloživost UFH datog supkutano je niska i kreće se u opsegu od 30% za niske doze (što je od posebnog značaja kod režima malim profilaktičkim dozama) do 70% kada se UFH primenjuje u višim dozama, dok je bioraspoloživost LMWH veća od 90%.^{14,18-20}

Problem primene niskomolekularnih heparina u profilaksi venskog tromboembolizma u gojaznih bolesnika

Do sada nije postignut konsenzus po pitanju odgovarajuće doze, vremena inicijacije i trajanja tromboprolifakse kod veoma gojaznih bolesnika, naročito onih sa dodatnim faktorima rizika za VTE, prevashodno zbog nedostatka većeg broja konzistentnih randomizovanih studija koje se bave ovom problematikom.¹⁸ Određeni autori takođe smatraju da doza LMWH treba da bude prilagođena telesnoj masi ne samo kod gojaznih, već i kod osoba sa normalnom telesnom masom.

Imajući u vidu podatak da ne postoji linearna korelacija između intravaskularnog volumena i težine kod gojaznih, jasno je da doziranje zasnovano na aktuelnoj masi može doprineti povećanju plazmatskih koncentracija LMWH.¹⁶

Veći broj autora pokreće pitanje sigurnosti profilaktičkih i terapijskih doza LMWH primenjenim prema važećim sažecima karakteristika leka u maksimalnim preporučenim dozama kod ekstremno gojaznih hirurških bolesnika.²¹

Osmo izdanje ACCP preporuka iz 2008. godine savetuje da se prednost da doziranju prilagođenom težini

(aktuelnoj telesnoj masi) u odnosu na primenu u fiksnim dozama i kod profilaktičkog i kod terapijskog anti-koagulantnog režima, no ne preciziraju zasebno dozni režim u specijalnoj populaciji gojaznih.^{17,22}

Limitiranje definisanih terapijskih doza LMWH u važnim karakteristikama leka, (na primer dalteparina na 18000 ij sc, 17100 ij kod nadroparina i 2 x 10000 ij kod enoksaparina) u gojaznih može posledično dovesti do recidiva VTE.³

Poznato je da primena LMWH u gojaznih osoba sa BMI većim od 30kg/m² u standardnim preporučenim dozama za profilaksu VTE rezultira povećanjem incidence tromboembolijskih događaja i nižim nivoima anti-Xa.³

Pri primeni LMWH kod osoba jako niske (manje od 45 kg) ili visoke telesne mase (više od 100 kg) veći broj autora savetuje analizu anti-Xa radi određivanja adekvatne doze leka, mada je pitanje apsolutne pouzdanosti ovog eseja za monitoring LMWH u gojaznih i dalje otvoreno. ACCP preporuke iz 2008. godine nalažu da se anti-Xa aktivnost u monitoringu dejstva LMWH određuje i kod gojaznih i kod bolesnika sa renalnom insuficijencijom, a pojedini eksperti ga preporučuju i kod osoba sa niskom telesnom masom, pri dužoj upotrebi LMWH i pri koronarnim intervencijama.¹⁴ Alternativno, bolesnik se može sa terapije LMWH prevesti na terapiju nefrakcionisanim heparinom (UFH), ali se mora voditi računa o manjoj bioraspodivnosti UFH, dozi, načinu primene i monitoringu UFH.

Ima, pak, autora koji su mišljenja da doze LMWH nije potrebno prilagođavati laboratorijski određenoj vrednosti anti-Xa u gojaznih osoba. Oni smatraju da BMI ne utiče značajno na anti-Xa nivo budući da oko 50 % bolesnika sa normalnom telesnom masom i renalnom funkcijom ne dostiže terapijske anti-Xa nivoe. Ne vide povezanost sa smanjenom efikasnošću enoksaparina, ali pokreću pitanje validnosti anti-Xa testa u populaciji gojaznih. No, ovi autori smatraju anti-Xa esej neophodnim u monitoringu bolesnika sa renalnom insuficijencijom, naročito kada se enoksaparin daje u dve doze.²³

Takođe, potrebno je znati da se i anti-Xa aktivnost ne povećava proporcionalno dozi primenjenoj u odnosu na ukupnu telesnu masu kod gojaznih osoba.¹⁶

Različiti režimi profilaktičkog doziranja niskomolekularnih heparina kod gojaznih osoba

S obzirom da u zvaničnim vodičima ne postoje jasne preporuke o doziranju LMWH u tromboprofilaksi VTE kod gojaznih osoba, literatura beleži različite režime profilaktičkog doziranja LMWH (Tabela 1):

1. Nutescu i kolege predlažu da se u gojaznih osoba težine preko 190 kg primene doze **LMWH više za 30 %** od standardnih profilaktičkih doza.^{4,24}
2. a) Rondina i saradnici smatraju da se u morbidno gojaznih nehirurških bolesnika, doziranjem **enoksaparina** na osnovu telesne mase u dozama **0,5 mg/kg jednom dnevno**, postiže anti-Xa nivo u opsegu ili blizu opsega predviđenog za tromboprofilaksu bez evidentiranih ekscesivnih vrednosti anti-Xa aktivnosti.²⁵
b) Freeman takođe potvrđuje efikasnost profilaktičke primene **enoksaparina** u dozi prilagođenoj telesnoj

masi od **0.5 mg/kg jednom dnevno** kod osoba sa ekstremnom gojaznošću, kao i njenu superiornost u odnosu na fiksnu dozu od 1 x 40mg i adaptiranu dozu od 0.4mg/kg jednom dnevno.²⁶

3. Literatura preporučuje doze enoksaparina u gojaznih **od 0.5 mg/kg na 12h** ili **povećanje doze za 25 %** u odnosu na standardnu profilaktičku dozu.²²
4. a) Studija Hamada i saradnika je pokazala da je **enoksaparin**, korišćen u tromboprofilaksi VTE u barijatrijskoj hirurgiji u povećanom doznom režimu definisanim sa **2 x 40 mg dnevno**, superioran u odnosu na dozu od 2 x 30 mg dnevno.²⁷ Hamad i saradnici su utvrdili da bolesnici posle barijatrijske hirurgije, koji su dobijali profilaktičke doze od 2 x 30mg enoksaparina, imaju superterijske nivoe anti-Xa aktivnosti.²⁸
b) Scholten i saradnici su zapazili signifikantnu redukciju incidencije nefatalne VTE (0.6 % vs. 5.4 %) u grupi barijatrijskih bolesnika lečenih višim dozama **enoksaparina 40 mg na 12h** u odnosu na grupu lečenih nižim dozama enoksaparina 30mg na 12h, uz napomenu da su u obe grupe primenjivani multimodalitetni režimi profilakse VTE koji su pored farmakoprofilakse obuhvatali i ranu mobilizaciju, primenu graduisanih kompresivnih čarapa i intermitentne pneumatske kompresije.^{4,29,30}
5. U barijatrijskoj hirurgiji za osobe sa **BMI ≤ 50 kg/m²** savetuje se primena doze od **40 mg enoksaparina na 12h**, a za osobe sa **BMI > 50 kg/m²** doze od **60 mg na 12h**.^{4,22} Primenom ovih režima doziranja enoksaparina ciljni profilaktički anti-Xa nivo postignut je posle treće doze u 74% u obe grupe gojaznih bolesnika uz nizak nivo krvarenja. Ukupno 7,8% bolesnika (svi u višoj doznoj grupi od 60mg enoksaparina dva puta dnevno) imalo je anti-faktor Xa nivo iznad predviđenog ciljnog profilaktičkog opsega, no krvarenja nisu bila udružena sa suprateterijskim anti-Xa nivoima. Samo jedan bolesnik (0,45%) je razvio nefatalni venski tromboembolizam i pripadao je nižoj doznoj grupi.^{4,30}
6. Singh i saradnici su predložili doziranje **enoksaparina** u profilaktičkim dozama u barijatrijskoj hirurgiji prema opsegu vrednosti BMI u kojem bolesnici sa **BMI < 40 kg/m²** dobijaju **30 mg jednom dnevno**, oni sa **BMI između 41-49 kg/m²** **40 mg jednom dnevno**, oni sa **BMI 50-59 kg/m²** **50mg dnevno**, a bolesnici sa **BMI > 59 kg/m²** **60mg dnevno**. Navedeni autori su zaključili da se režim doziranja LMWH zasnovan na BMI pokazao sigurnim i efektivnim u barijatrijskoj hirurgiji.^{4,31}
7. U gojaznih bolesnika sa **BMI > 27 kg/m²** savetuje se da se **enoksaparin** daje **dva puta** umesto jednom dnevno, da se **dalteparin** daje jednom ili dva puta dnevno prema aktuelnoj telesnoj masi,^{14,32} dok se za one preko 150 kg, usled nedovoljno kliničkih studija, savetuje terapija UFH.¹⁴
8. Nezvanična preporuka da se **dalteparin** u gojaznih osoba daje u većim dozama od 7500 ij na 24h bazirana je na kliničkom istraživanju podstaknutom činjenicom da postojeće doziranje dalteparina za profilaksu VTE odobreno od strane FDA (*Food and Drug Administration*) ne predviđa specijalne doze za gojazne bolesnike.^{33,34} Studija PREVENT sa dalteparinom je pokazala je jednaku efikasnost ovog leka u dozi od 5000 ij dnevno supkutano u negojaznih i gojaznih bolesnika

Tabela 1. Različiti predloženi režimi doziranja LMWH u trombotičkoj profilaksi VTE kod gojaznih osoba^{4,14,24-27,29-35}

AUTORI i godina publikacije	POPULACIJA	VRSTA LMWH	DOZIRANJE
Nutescu i sar. (2009)	Osobe sa > 190 kg	Svi LMWH	Doze više za 30 %
Rondina i sar. (2010)	Morbidno gojazni nehirurški bolesnici	Enoksaparin	1 x 0,5 mg/kg
Freeman i sar. (2012)	Ekstremno gojazni	Enoksaparin	1 x 0,5 mg/kg
Geerts i sar. ACCP 2008.	Gojazne osobe	Enoksaparin	2 x 0,5 mg/kg ili povećati standardnu profilaktičku dozu za 25 %
Hamad i sar. (2005)	Barijatr. hirurgija	Enoksaparin	2 x 40mg
Scholten i sar. (2002)	Barijatrijska hirurgija	Enoksaparin	2 x 40 mg na 12h + rana mobilizacija, primena GCS i IPC*
Borkgren-Okonek i sar. 2008. g.	Barijatrijska hirurgija	Enoksaparin	BMI ≤ 50 kg/m ² – 2 x40 mg, BMI > 50 kg/m ² – 2 x 60mg
Sinng i sar. (2012)	Barijatrijska hirurgija	Enoksaparin	BMI < 40 kg/m ² – 1 x 30 mg, BMI 41-49 kg/m ² – 1x40 mg, BMI 50–59 kg/m ² – 1x50 mg, BMI > 59 kg/m ² – 1x60 mg
Wilson i sar. (2001) Rose (2010)	Gojazni bolesnici sa BMI > 27 kg/m ² preko 150kg	Enoksaparin Dalteparin	2 x dnevno (umesto 1 x) 1-2 x dnevno na osnovu aktuelne telesne mase Terapija UFH
Smith i sar. (2003) SPC Dalteparin	Gojazne osobe	Dalteparin	Doze > 7500 ij na 24h (FDA ne predviđa specij. doze za gojazne bolesnike)
Studija PREVENT (2005)	BMI ≤30 kg/m ² (m.) BMI ≤ 28 kg/m ² (ž.)	Dalteparin	1 x 5000 ij sc (nije efikasan kada je BMI > 40 kg/m ²)
Simoneau i sar. 2010. g.	Morbidno gojazni sa srednjim BMI 57,3 kg/m ²	Dalteparin	Više doze od 1 x 7500ij

* GCS – graduisane kompresivne čarape (*graduated compression stockings*), IPC – intermitentna pneumatska kompresija (*intermittent pneumatic compression*)

sa BMI do 30kg/m² kod muškaraca, odnosno 28 kg/m² kod žena, mada autori navode da fiksni način doziranja nije efikasan kod gojaznih osoba sa BMI > 40 kg/m.^{24,35} Simoneau i saradnici su primetili da je i pored korišćenje više doze dalteparina od 7500 ij jednom dnevno kod morbidno gojaznih bolesnika sa srednjim BMI 57,3 kg/m² ciljni nivo anti-faktor Xa aktivnosti postignut samo u 60 %.^{4,36}

9. Studije sa **nadroparinom** su pokazale da linearno povećanje doze nadroparina prema telesnoj masi u profilaktičkom režimu ne dovodi do linearnog povećanja anti-Xa aktivnosti.³⁷

Pored problema u određivanju adekvatne profilaktičke doze kod gojaznih osoba, postavlja se pitanje i trajanja profilakse, jer su neke studije pokazale da tromboembolijski događaji nastaju isključivo nakon prekida trombotičke profilakse.²⁷

Primena i monitoring nefrakcionisanog heparina u profilaksi venskog tromboembolizma

Nefrakcionisani heparini se primenjuju za profilaksu VTE u **više različitih supkutanih režima** (Tabela 2):

Tabela 2. Doziranje i monitoring UFH kod gojaznih osoba^{4,16-18,38-46}

DOZIRANJE I MONITORING	NEFRAKACIONISANI HEPARIN (UFH)
Profilaktičko doziranje – supkutani režim	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Niskodozni režim – 2 x 5000 ij 2. Umerenidozni režim – 3 x 5000 ij 3. Doziranje prema aPTT ili anti-Xa aktivnosti 	
Monitoring	I) aPTT 31.5–36s
	II) aPTT za 5 s viši od gornje vrednosti normalnog opsega
	III) aPTT 1,5 x veći od kontrolnog
	IV) Prema anti-Xa aktivnosti
Profilaktičko doziranje – intravenski režim	
Fiksno doziranje: 400 ij/h (9600 ij dnevno) iv infuzija, bez inicijalnog bolusa	
Doziranje modifikovano prema navedenim ciljnim vrednostima aPTT ili anti-Xa aktivnosti	
Terapijsko doziranje	
Supkutani režim: 333 ij/kg u početnoj dozi, potom 2 x 250 ij/kg UFH	
Intravenski režim: Inicijalno bolus iv 80 ij/kg (najčešće 5000-10000 ij), zatim 18 ij/kg/h iv infuzija	
Monitoring	aPTT 1,5-2,5 x veći od kontrolnog
	Prema anti-Xa aktivnosti

therapy, clinical presentation, aortic dissection, stroke, algorithm

1. **Za umereni i nešto viši rizik od VTE**, profilaktički supkutani režim **2–3 x 5000 ij** dnevno (napominjemo da niske subkutane doze UFH od 2-3 x 5000 ij (takozvani niskodozni režim (2 x 5000 ij sc) i takozvani višidozni režim (3 x 5000 ij sc), generalno ne produžavaju aPTT, tako da se u ovom slučaju ne savetuje monitoring aPTT.^{18,38-40}
2. **Za još viši stepen rizika** od VTE primenjuje se prilagođeni UFH režim u kojem se UFH daje supkutano u višim dozama („adjusted“ UFH) **na 8h tako da se aPTT održava malo iznad referentne vrednosti**, odnosno oko gornje granice referentnih vrednosti, tj. između 31.5 i 36s.^{40,41} Utvrđeno je da su rezultati profilakse posle artroplastike kuka bolji ukoliko se primenjuju doze UFH **prilagođene vrednosti aPTT na 31.5–36s** u odnosu na fiksne doze UFH (3500 ij na 8h s.c.), odnosno u grupi tretiranoj prilagođenim aPTT režimom venografski je registrovano značajno manje tromboza dubokih vena bez povećanja stepena krvarenja.⁴¹
3. Veći broj autora ističe da su doze supkutano primenjenog heparina („adjusted“ UFH) prilagođene prema vrednosti aPTT, tako da **aPTT bude za 5 sekundi viši od gornje vrednosti normalnog opsega, isto tako** efikasne i sigurne u prevenciji VTE.⁴²
4. Određeni autori smatraju da su za redukciju VTE u gojaznih efikasne subkutane doze UFH modifikovane tako da **PTT bude 1,5 puta veći** od kontrolnog.¹⁶
5. *Međutim, sugeriše se da problemi u titriranju ciljnih doza UFH u odnosu na ciljnu PTT mogu eventualno da se reše primenom anti-Xa testa.* Mora se imati u vidu da, prema većini podataka iz savremene literature, aPTT nije dovoljno pouzdan test za monitoring dejstva UFH i da ulogu standardnog testa umesto aPTT treba da preuzme određivanje anti-Xa aktivnosti.¹⁸ Studija Levina i saradnika je pokazala da su se, u grupi bolesnika kod kojih je bila neophodna primena veće doze UFH da bi se postigao terapijski aPTT, efikasnim pokazale značajno niže doze UFH uz monitoring pomoću anti-Xa aktivnosti za razliku od doza određenih na osnovu aPTT.^{18,43} Neke druge studije pokazuju da samo 48% bolesnika monitorisanih aPTT postiže terapijski rang nakon 24h primene u poređenju sa 90% bolesnika koji se monitorisanih anti-Xa heparinskim testom.¹⁸
6. Preporuke ACCP iz 2008. godine na sledeći način definišu supkutani režim profilaktičke primene UFH: **niske doze heparina 2 x 5000ij, umerene doze 2 x 12500 ij i veće doze 2 x 15000ij.**¹⁷ ACCP preporuke koje se odnose na VTE, trombofiliju i tromboprofilaksu u trudnoći razlikuju **profilaktički režim** UFH u dozi 2 x 5000 ij supkutano, **intermedijerni režim** UFH primenjen supkutano na 12h u dozi prilagođenoj ciljnom profilaktičkom anti-Xa nivou od 0.1-0.3 ij/ml i supkutani UFH režim na 12h prilagođen **ciljnim terapijskim vrednostima** aPTT, uzet 6h nakon primenjene doze.⁴⁴ Supkutano primenjen UFH na 12h prilagođen aPTT-u iz uzorka krvi koji je uzet u sredini vremenskog intervala između dve doze za utvrđivanje sigurnog terapijskog opsega treba da bude najmanje 2 puta veći od kontrolnog ili prilagođen anti-Xa nivou od 0.35–0.7 ij/ml.⁴⁴

Intravenska primena nefrakcionisanog heparina u profilaksi venskog tromboembolizma kod gojaznih osoba

Intravensku primenu UFH treba razmotriti u slučaju kada smatramo da je u profilaksi ili terapiji neophodna doza LMWH veća od maksimalno preporučene doze prema važećem sažetku o karakteristikama leka, kada je izražen problem smanjene bioraspoloživosti supkutano primenjenog UFH, kada je potreban brz antikoagulantni efekat ili kada postoji potreba za brzom reverzijom dejstva antikoagulansa.

Zbog činjenice da je UFH heterogena mešavina glikozaminoglikana, koja se pored antitrombina vezuje takođe za ćelijske i plazmatske proteine, endotelne ćelije i makrofage, i na taj način uzrokuje neprediktibilno farmakokinetičko i farmakodinamsko delovanje i **smanjuje bioraspoloživost**, mora se naglasiti da je dejstvo ovog leka u gojaznih nedovoljno pouzdano. ApSORpcija supkutano primenjenog UFH je zavisna od količine supkutano primenjenog leka i kada je neophodan brz antikoagulantni efekat, *pokazalo se da je intravenski primenjeni heparin optimalnija opcija u određenim kliničkim stanjima.*¹⁶ Veću efikasnost intravenski primenjenog heparina potvrđuju i podaci da se posle 24h primene ciljnu aPTT postiže u 71% slučajeva, za razliku od supkutane primene gde se ciljnu aPTT postiže u 37% slučajeva.¹⁶ Takođe je pokazano da su bolesnici koji su bili na intravenskom režimu UFH imali značajno manje rekurentnih trombotskih epizoda.¹⁶

Quebbemann i saradnici su predložili da se UFH u **tromboprofilaksi** kod barijatrijskih bolesnika (*gastric by pass surgery*, srednji BMI 45,2 +/- 7,1 kg/m²) primenjuje **u vidu intravenskih infuzija u manjim dozama.** Preko 800 bolesnika uključenih u ovu studiju dobijalo je infuziju UFH 400 ij/h, **odnosno 9600 ij dnevno** sa početkom 1h pre hirurģije i prekinutom na dan otpusta.^{4,45} Ispitivani navedeni režim zabeležio je ekstremno nisku incidencu tromboembolijskih događaja i nisku incidencu krvarenja uz napomenu da je postojala mogućnost brze i potpune reverzije dejstva primenom protamin sulfata.⁴⁵ Sličan, pouzdan i siguran režim primene kontinuiranih **infuzija UFH** u bolesnika sa gastičkom bajpas hirurģijom primenio je Shepherd, ali **uz monitoring anti-Xa aktivnosti** sa ciljnom vrednosti za profilaksu 0.15–0.2 ij/ml.⁴⁶

Fondaparinuks i novi antikoagulantni lekovi u profilaksi venskog tromboembolizma kod gojaznih osoba

Ispitivanjem nivoa anti-Xa aktivnosti u morbidno gojaznih bolesnika (BMI > 40 kg/m²) koji su dobijali standardnu profilaktičku dnevnu dozu **fondaparinuksa** od 2,5 mg s.c., utvrđeno je da samo 53 % bolesnika ima preporučeni ili supraterapijski nivo aktivnosti anti-Xa, dok je 47 % bolesnika imalo supterapijski nivo.³ Studija Martinez i saradnika sugeriše primenu fondaparinuksa u profilaktičkoj dnevnoj dozi od 5 mg s.c. radi postizanja ciljnog anti-Xa nivoa (definisano minimumom od 0.3mg/l) kod morbidno gojaznih bolesnika sa BMI >

40kg/m², ali upozorava da su za pouzdanije zaključke u vezi kliničke primene potrebne dodatne studije.³

Analizom podgrupe gojaznih bolesnika u metaanalizi četiri duplo-slepe randomizovane studije koje su uključivale ortopedske bolesnike, pokazana je redukcija rizika od VTE događaja od 54% u bolesnika sa standardnim dozama fondaparinuksa u odnosu na bolesnike koji su dobijali standardne doze enoksaparina.^{4,47}

Aktuelni sažeci o karakteristikama **novih antikoagulantnih lekova** ne daju instrukcije o korekciji doze kod gojaznih. Ne postoje jasne preporuke o primeni većih doza fondaparinuksa, rivaroksabana, dabigatrana i apiksabana kod gojaznih osoba.

Drugi modaliteti profilakse venskog tromboembolizma kod gojaznih osoba

Zbog činjenice da je monitoring navedenih antikoagulantnih lekova (UFH i LMWH) u jako gojaznih bolesnika problematičan, **antagonisti vitamina K se mogu dobro dozirati pomoću standardno prihvaćenih vrednosti INR.**

Imajući u vidu viši rizik od tromboembolizma kod gojaznih osoba, neophodna je, zajedno sa odgovarajućim merama farmakoprofilakse, adekvatna primena **mera mehaničke profilakse VTE** (specijalno adaptirane kompresivne čarape, intermitentna pneumatska kompresija, kompresivne sandale) uz ranu mobilizaciju i druge opšte mere prevencije VTE zajedno sa odgovarajućim merama farmakoprofilakse. Korišćenje navlaka za intermitentnu pneumatsku kompresiju specijalno prilagođenih gojaznima pokazalo se efikasnim u sprečavanju epizoda venskog tromboembolizma u bolesnika posle barijatrijske hirurgije.⁴⁸

Terapijsko doziranje i monitoring nefrakcionisanog i niskomolekularnih heparina sa posebnim osvrtom na gojazne osobe

U kliničkoj praksi često je neophodno da bolesnici sa profilaktičkih pređu na **terapijske doze antikoagulantnih lekova.**⁴⁹

1. Standardna primena (*koja ne izdvaja posebno gojazne osobe*) **supkutanog UFH u terapijskim dozama** 333 ij/kg u početnoj dozi i potom 2 x 250 ij/kg predstavlja dobru opciju u bolesnika sa značajnom renalnom insuficijencijom kod kojih je primena LMWH ili fondaparinuksa problematična.⁴⁹ U zvaničnom sažetku o karakteristikama leka za nefrakcionisani heparin nema podataka o maksimalnoj dozi leka.⁵⁰
2. Rezultati više randomizovanih studija (koje ne izdvajaju populaciju gojaznih) pokazuju da su nemonitorsani, težini prilagođeni režimi supkutane primene nefrakcionisanog heparina u visokim dozama sigurni i efikasni kao i težini prilagođene doze LMWH (koji se ne monitorišu aPTT, već anti-Xa testom).¹³ Određeni autori limitiraju incijalni bolus heparina u terapijskom **intravenskom režimu** na 10000 ij, a incijalnu brzinu infuzije na 2100 ij/h.⁵²

3. Pojedini autori savetuju da se ustanovi dozni protokol za doziranje UFH za sve bolesnike koji su teži za 10 kg od idealne telesne mase i da se doziranje bazira na dozirajućoj težini – (dosing weight - DW).^{53,54}

U literaturi je opisano više formula za incijalno doziranje UFH u gojaznih osoba, računajući dozirajuću težinu (dosing weight–DW):

$$\text{Formula 1: } DW = IBW + 0.3 (ABW - IBW)$$

$$\text{Formula 2: } DW = IBW + 0.4 (ABW - IBW)$$

$$\text{Formula 3: } DW = (ABW + IBW)/2$$

ABW – aktuelna telesna masa (*actual body weight*);

IBW – idealna telesna masa (*ideal body weight*)

Korišćenje formule 2 za izračunavanje dozirajuće težine omogućuje efektivnije i brže postizanje antikoagulantnog efekta uz odgovarajuću brzinu infuzije. Na primer, za osobu aktuelne telesne mase od 180 kg i visine 180cm i procenjene idealne telesne mase od 74.5 kg, prema formuli 2, dozirajuća težina iznosi 74.5 kg + 0.4x(180 kg–74.5 kg)= 74.5kg + 0,4x105,5 kg= 74.5 kg + 42.2 kg = 116.7 kg; za bolus dozu od 80 ij/kg, što je 116,7 kg x 80 ij/kg = 9336 ij, a za brzinu infuzije 18 ij/kg/h bi iznosilo 116,7 kg x 18 ij/kg/h = 2100.6 ij/h.

Prema formuli 3, dozirajuća težina iznosi (180 kg + 74.5 kg)/2=127.25 kg, tako da dolus doza iznosi 127.25 kg x 80 ij/kg = 10180ij, a brzina infuzije 18 ij/kg/h iznosi 127.25 kg x 18 ij/kg = 2290.5 ij. Međutim, određen broj autora ipak preporučuje korišćenje aktuelne telesne mase u kalkulisanju doze UFH, ali uz ograničavanje bolus doze i brzine infuzije kako bi se sprečilo prekomerno doziranje.⁵³ Primenba autora je da se tada nije koristio anti-Xa esej u monitoringu UFH.

Potencijalni deskriptori koji se koriste u formulama za doziranje antikoagulanasa, a odnose se na farmakokinetiku gojaznih su:⁵⁵

$$\text{BMI (body mass index) = (telesna masa u kg) / (telesna visina u m)}^2$$

$$\text{IBW (ideal body weight) = 45,4 + 0,89 x [visina (cm) - 152,4] + 4,5 (za muškarce)}$$

$$\text{LBW (lean body weight) za muškarce = 1,1 x tel.masa - 120 (tel.masa/visina)}^2$$

$$\text{LBW (lean body weight) za žene = 1,07 x tel.masa - 148 (tel.masa/visina)}^2$$

Određeni autori sugerišu korišćenje LBW (*lean body weight* – mišićne telesne mase) pri doziranju enoksaparina, posebno u osoba prekomerne telesne mase, gojaznih, a naročito u starijih.⁵³ Yee i saradnici smatraju da proračunavanje doze LMWH u gojaznih osoba na osnovu LBW nije adekvatno, a neke studije se zalažu da se doziranje određuje na osnovu totalne telesne mase.^{13,14}

Monitoring terapijskih doza nefrakcionisanog i niskomolekularnih heparina

Monitoring UFH se vrši pomoću aPTT testa (koji je u terapijskom opsegu kada je vrednost 1,5–2,5 puta veća od kontrolne), ili na osnovu anti-Xa aktivnosti koja je za terapijske doze UFH determinisana vrednostima anti-Xa 0,35–0,70 ij/mL ili kao nivo heparina 0,2–0,4 dobijen metodom titracije protamina.^{49,56,57}

Supkutana primena heparina u terapijskim dozama može uzrokovati produženi antikoagulantni efekat, pa se produžene vrednosti aPTT mogu registrovati do 28h nakon poslednje injekcije.⁵¹ Ciljne vrednosti anti-Xa testa u profilaktičkom i terapijskom doziranju UFH i LMWH su navedene u tabeli 3.^{14,17,49,56,57}

Tabela 3. Monitoring UFH i LMWH kod gojaznih osoba prema anti-Xa aktivnosti^{14,17,49,56,57}

	Nefrakcionisani heparin (UFH)	Niskomolekularni heparin (LMWH)
DOZIRANJE	Anti-Xa aktivnost	
Profilaktičko	0.1–0.3 ij/ml	0,2–0,5 ij/ml
Terapijsko	(0.3) 0,35–0,70 ij/mL	0,5–1,2 ij/ml

Rezistencija na heparin

Heparinska rezistencija, arbitarno definisana dozom heparina preko 40000 ij (ili 35000 ij po nekim autorima) na dan neophodnom za postizanje terapijske vrednosti aPTT^{50,57}, prevashodno se odnosi na osobe sa normalnom telesnom masom, ali se u gojaznih mora razmotriti mogući nastanak ovog kompleksnog problema.

Uzroci heparinske rezistencije mogu biti: kongenitalni i stečeni deficit antitrombina, povišeni nivoi reaktanata akutne faze i drugih heparin-vezujućih proteina (fibrinogen, von Willebrandov faktor, F VIII, *histidine rich glycoprotein*, trombocitni faktor 4, vitronektin, fibronektin) koji vezuju i neutrališu heparin, povećan klirens heparina, moguće i istovremena primena određenih lekova (tabela 4).^{50,58} Kod ovih bolesnika savetuje se analiza anti-faktor Xa nivoa.^{18,52,59} Moguće je da bolesnici sa supterapijskim aPTT imaju terapijske anti-Xa nivoe. Disocijacija, odnosno diskordinantne vrednosti u ovim testovima, koji pokazuju efekat heparina kod istog bolesnika, može biti uzrokovana povećanim nivoima navedenih heparin vezujućih proteina i reaktanata akutne faze, koji skraćuju aPTT, a nemaju efekta na anti-Xa nivo koji realnije pokazuje efekat heparina.⁵⁰ U slučajevima inflamacije ili oštećenja tkiva, kao i mnogim trombotičkim procesima, javlja se porast fibrinogena i drugih reaktanata akutne faze, što može dovesti do tranzitorne rezistencije na heparin.⁵⁹ Primena nitroglicerina i aprostinina može uzrokovati heparinsku rezistenciju, mada su podaci u literaturi kontroverzni.¹⁷

Tabela 4. Uzroci rezistencije na heparin^{50,58}

Deficit antitrombina
Povećan klirens heparina
Povećana koncentracija heparin-vezujućih proteina
Povišen nivo fibrinogena, F VIII, vWF i drugih reaktanata akutne faze
Lekovima izazvana rezistencija (kontroverzni podaci o infuziji nitroglicerina)

Prevazilaženje problema rezistencije na heparin moguće je postići: primenom koncentrata antitrombina ako postoji deficit ovog faktora, lečenjem stanja koja dovode do porasta reaktanata akutne faze, eventualnom modifikacijom terapije ako postoje lekovi koji mo-

gu uzrokovati ovaj problem, promenom antikoagulantne terapije, imajući u vidu da je problem rezistencije na heparin zbog smanjene bioraspoloživosti izraženiji kod supkutane primene UFH, nego kod intravenske primene UFH i supkutane primene LMWH.^{17,57}

Zaključak

Populacija gojaznih je nedovoljno zastupljena ili potpuno isključena iz većine studija o venskom tromboembolizmu, pa je nemoguće dati adekvatan odgovor o standardnom doziranju antikoagulantne terapije u ovoj visokorizičnoj populaciji.⁴ Doziranje nefrakcionisanih i niskomolekularnih heparina u gojaznih osoba je prema savremenim literaturnim shvatanjima kontroverzno. Dužnost je autora da upozori kliničare na povećan rizik od tromboembolizma kod gojaznih, ali i da savetuje da se profilaktički ili po potrebi terapijski antikoagulantni režim prilagodi individualnim karakteristikama svakog bolesnika ponaosob.

Praćenje efekta antikoagulantnih lekova pomoću anti-Xa nivoa pokazalo je diskrepantnu validnost u populaciji gojaznih osoba u različitim studijama⁴

Režim primene antikoagulatnih lekova zavisno od telesne mase treba prilagoditi ne samo važećim uputstvima za primenu leka, već i drugim karakteristikama bolesnika, stepenu renalne funkcije, drugim komorbiditetima, procenjenom riziku od venskog tromboembolizma i riziku od krvarenja za svakog bolesnika ponaosob.

Bez obzira na jaku pozitivnu korelaciju između rekurantnih tromboza i telesne mase, ni najnovije ACCP iz 2012, kao ni prethodne, ne navode specifične preporuke za tromboprofilaksu kod gojaznih osoba. Međutim, veći broj studija sugerise da su fiksne doze antikoagulanasa preporučene za opštu populaciju, suboptimalne u grupi gojaznih osoba.⁴

S obzirom na veliki broj raznih subkutanih doznih režima niskomolekularnih i nefrakcionisanih heparina kao ključnog dela profilakse VTE, od kojih bi se pojedini mogli primeniti zavisno od sveukupnih individualnih karakteristika gojazne osobe, treba razmotriti mogućnost intravenske primene nefrakcionisanog heparina u niskim dozama, kao i primene peroralnih antikoagulanasa tipa antagonista vitamina K sa relativno jednostavnim monitoringom pomoću INR. Pored adekvatnog doziranja antikoagulanasa u gojaznih bolesnika, važno je i odrediti adekvatno trajanje antikoagulantne tromboprofilakse i terapije imajući na umu pretnju od nastanka tromboze u kasnijem periodu posle delovanja provocirajuće nokse.

Napomena: Ovaj rad je integralni deo projekta akademika Vladimira Kanjuha „Patološka morfologija i morfološko-kliničke korelacije u kardiovaskularnim bolestima“ (uključujući i istorijske aspekte), Odeljenja medicinskih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti (u ovom projektu rukovodilac istraživanja o venskom tromboembolizmu je Ass. dr sci Nebojša Antonijević) i projekta 173008 od 2011. godine „Kompleksne bolesti kao model sistem za proučavanje modulacije fenotip-strukturalna analiza molekularnih biomarkera“ pod okriljem Ministarstva nauke Republike Srbije.

Literatura

- Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Can J Surg* 2013;56(1):47-57.
- Torbicki A, Perrier A, Kostantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for Diagnosis and Management of Acute, Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29:2276-315.
- Martinez L, Burnett A, Borrego M, et al. Effect of fondaparinux prophylaxis on anti-factor Xa concentrations in patients with morbid obesity. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:1716-22.
- Bakirhan K, Strakhan M. Pharmacologic prevention of venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2012 [Epub ahead of print]
- Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm EB, Camargo CA. Prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women. *Obesity* 2009;17(11):2040-2046.
- Melinek J, Livingston E, Cortina G, Fishbein MC. Autopsy findings following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(9):1091-1095.
- Livingston EH, Huerta S, Arthur D, Lee S, De Shields S, Heber D. Male gender is a predictor of morbidity and age a predictor of mortality for patients undergoing gastric bypass surgery. *Ann Surg* 2002;236(5):576-82.
- Antonijević N, Kanjuh V. Ateroskleroza i tromboza. U knjizi: *Kardiologija* 2011, Beograd: 300-320.
- Tasić N, Radak Đ, Cvetković Z, Petrović B, Ilijevski N, Đorđević Denić G. Uloga i značaj oligoelemenata u patogenezi ateroskleroze. *Vojnosanit Pregl* 2004;61(6):667-73.
- Antonijević N. Arterijski tromboembolizam. U knjizi: *Marisavljević D. Klinička hematologija, Zavod za udžbenike, Beograd* 2012: 804-824.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2012;141(2_suppl): e227S-e277S.
- Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulating obese patients in the modern era. *Br J Haematol* 2011;155(2):137-149.
- Yee JY, Duffull SB. The effect of body weight on dalteparin pharmacokinetics. A preliminary study. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):293-297.
- Rose ML. Dose capping of Low molecular weight heparins in obese patients with venous thromboembolism. 2010. Available at: <http://www.utexas.edu/pharmacy/divisions/pharmaco/rounds/03-17-10.pdf>
- Al-Yaseen E, Wells PS, Anderson J, Martin J, Kovacs MJ. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:100-102.
- Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patients populations: are special dosing considerations required. *Cliveland Clinic Journal of Medicine* 2005; 72(1): S37-S42.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):141S-159S.
- Tahir R. A review of unfractionated heparin and its monitoring. *US Pharmacist*. 2007;32(7):HS-26-HS-36.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):188S-230S.
- Bara L, Billaud E, Garamond G, et al. Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Thromb Res* 1985;39:631-636.
- Walden A, Levison R, Singh S, Keeling D. A case of fatal pulmonary embolism raising questions about the dosing regimen for dalteparin in the very obese. 2008; 142(3):487-489.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- Bazinet A, Almanric K, Brunet C, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thrombosis Research* 2005;116:41-50.
- Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009;43(6):1064-1083.
- Rondina MT, Wheeler M, Rodgers G, et al. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res* 2010;125(3):220-223.
- Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol* 2012;87:740-743.
- Hamad GG, Chohan PS. Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Morbidly Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery: Findings of the Prophylaxis Against VTE Outcomes in Bariatric Surgery Patients Receiving Enoxaparin (PROBE) Study. *Obes Surg* 2005;15:1368-1374.
- Hamad GG, Ikramuddin S, Posner M, et al. Recommended dosing of enoxaparin for thromboprophylaxis is sub-therapeutic in the morbidly obese. *Obes Surg* 2002;12:478.
- Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002;12(1):19-24.
- Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg obes Relat Dis* 2008;4(5):625-631.
- Singh K, Podolsky ER, Um S, et al. Evaluating the safety and efficacy of BMI based preoperative administration of low-molecular-weight heparin in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2012;22(1):47-51.
- Wilson SJ, Wilbur K, Burton E, Anderson D. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis* 2001;31:42-48.
- Smith J, Canton EM. Weight-based administration of dalteparin in obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(7):683-637.
- Summary of Product Characteristics Fragmin. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/009>.
- Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005;165(3):341-345.
- Simoneau MD, Vachon A, Picard F. Effect of prophylactic dalteparin on anti-factor Xa levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2010;20(4): 487-491.
- Heizmann M, Baerlocher GM, Steinmann F, et al. Anti-Xa activity in obese patients after double standard dose of nadroparin for prophylaxis. *Thromb Res* 2002;106:179-181.
- Summary of Product Characteristics Heparin, Canada. 2008. Available at: http://ppcdrugs.com/en/files/2012/09/EN_Web_Insert_Heparin_NL.pdf
- Konkle BA, Schafer AI. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. U knjizi: *Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. 2012:2067-2092.*
- Kearon C, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. U knjizi: *Colman* 2001:1393-1404.
- Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F. et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983;309(16):954-958.
- Owings JT, Blaisdell FW. Low-Dose Heparin Thromboembolism Prophylaxis. *Arch Surg*. 1996;131(10):1069-1073.
- Levine MN, Hirsh J, Kent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154(1):49-56.
- Bates MS. ACCP 2008. trudnoća Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombo-

- tic Therapy, and Pregnancy* American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST 2008;133:844S–886S.
45. Quebbemann B, Akhondzadeh M, Dallal R. Continuous intravenous heparin infusion prevents peri-operative thromboembolic events in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 2005;15(9):1221-1224.
 46. F Shepherd M, Rosborough TK, Schwartz ML. Unfractionated heparin infusion for thromboprophylaxis in highest risk gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2004;14(5):601-605.
 47. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1833-1840.
 48. Gonzalez QH, Tishler DS, Plata-Munoz JJ. et al. Incidence of clinically evident deep venous thrombosis after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2004;18(7):1082-1084.
 49. Myzienski AE, Lutz MF, Smythe MA. Unfractionated Heparin Dosing for Venous Thromboembolism in Morbidly Obese Patients: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy* 2010;30(3):105e-112e.
 50. Weitz JI. Antithrombotic drugs. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE, Anastasi J. Hematology basic principles and practice; Fifth edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2009; 2067-2082.
 51. Summary of Product Characteristics Heparin. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8080>
 52. Spinler SA, Rayuaguru M, Atay JK, Fanikos J. Parenteral anticoagulants: special consideration in patients with chronic kidney disease and obesity. In: Fang CM. Inpatient anticoagulation. Wiley-Blackwell, New Jersey 2011:241-290.
 53. Pangilinan JM. Current issues in heparin dosing. *Medscape Pharmacist* 2007.
 54. Yee WP, Norton LL. Optimal weight base for a weight-based heparin dosing protocol. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(2):159-62.
 55. Green B, Duffull SB. Development of a dosing strategy for enoxaparin in obese patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(1):96-103.
 56. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Prevention and management of venous thromboembolism. 2011. Available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/122/index.html>
 57. Tran HAM, Ginsberg JS. Anticoagulant therapy for major arterial and venous thromboembolism. *U knjizi: Colman* 2006:1673-1688.
 58. Becker RC, Corrao JM, Bovill EG, et al. Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. *Am Heart J* 1990;119(6):1254-1261.
 59. Bithell TC. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Lee RG, Bithell TC, Foerster J. et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Lea and Febiger. Malvern. Pelsilvania 1993:1515-1551.

Abstract

Actualizing complex issue of venous thromboembolism prophylaxis in obese population

Nebojsa Antonijevic^{1,2}, Ljubica Jovanovic², Ivana Živkovic², Milan Apostolovic^{1,3}, Miodrag Vukcevic^{1,4}, Vladimir Kanjuh^{1,5}

¹ School of Medicine University of Belgrade, ² Clinic for Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, ³ Institute for orthopedic-surgery „Banjica”, ⁴ Medical center “Bezanijska kosa”, ⁵ Serbian Academy of Science and Arts, Committee on Cardiovascular pathology

Regardless of the fact that obesity has been recognized as a prominent risk factor for venous thromboembolism (VTE), neither the latest 2012 guidelines nor those earlier ones, though specifying it, do not elucidate sufficiently the intricate issue of thromboprophylaxis in the obese. Yet, a number of studies point out that the fixed dose anticoagulant therapy recommended for the general population is suboptimal in obese patients, primarily due to pharmacokinetics complexity in this patient group. Both disturbed subcutaneously administered drug absorption from poorly vascularised subcutaneous fat mass tissue and a lower proportion of highly-vascular lean body mass as a part of total body weight, inter alia, consequently increasing the risk for overdose of anticoagulants because of simplified dose calculation based on total body weight represent only a segment of the problem. The problem is further aggravated by the fact that the absolute drug clearances and glomerular filtration rate in the obese are higher as well as possible influence on certain hepatic metabolic processes and drug-specific volume distribution. The existing range of subcutaneous low-molecular weight and unfractionated heparin and FXa selective antagonist dosing regimens in obese patients well indicate the controversy of VTE prophylaxis as well as the problematic validity of these drugs monitoring by the use of standard assays. An alternative solution would involve the low-dose intravenous unfractionated heparin infusion administration, introduction of vitamin K antagonist type of oral anticoagulant simply monitored by INR and indispensable VTE mechanical prophylaxis tailored to the needs of this population.

Key words: venous thromboembolism, obesity, anticoagulant treatment and prophylaxis