

Стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих із фібриляцією передсердь залежно від способу визначення дози варфарину

М. Ю. Колесник^{ID} A,E,F, Я. М. Михайловський^{ID} *B,C,D,E

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінити показники індукованої агрегації тромбоцитів і рівень D-димера у хворих із фібриляцією передсердь (ФП) залежно від способу визначення дози варфарину (ВФ).

Матеріали та методи. Обстежили 110 хворих із ФП (середній вік – 68,72 ± 0,79 року; 57 чоловіків, 53 жінки). Пацієнтів поділили на дві групи: основна – 50 осіб із ФП, котрим дозу ВФ визначили фармакогенетичним методом; контрольна – 60 пацієнтів із ФП, в яких дозу ВФ встановили традиційним методом. Поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих із ФП визначили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції; концентрацію D-димера в плазмі крові – методом твердофазного імуноферментного аналізу; показники адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів досліджували методом G. Born.

Результати. У хворих із ФП при фармакогенетичному методі визначення дози ВФ виявили вірогідно менші ступінь (на 24 %), час (на 3 хв 16 с) і швидкість за 30 с (на 19,5 %/хв) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Концентрація D-димера у пацієнтів основної та контрольної груп вірогідно не відрізнялись, однак у групі з фармакогенетичним методом визначення дози ВФ зареєстрували достовірно меншу кількість осіб із підвищеним значенням D-димера порівняно з групою, де застосували емпіричний метод: 0 (0,00 %) проти 7 (11,67 %) при встановленні точки розподілу на рівні 500 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$); 1 (2,00 %) проти 9 (15,00 %) при встановленні точки розподілу на рівні 390 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,16$, $p < 0,05$). Таку саму закономірність спостерігали в разі встановлення точки розподілу D-димера з корекцією за віком: 0 (0,00 %) проти 7 (11,67 %) ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$).

Висновки. Результати дослідження можуть свідчити про потенційно нижчий ризик тромботичних подій у пацієнтів із ФП, в яких застосували фармакогенетичний метод визначення дози ВФ, порівняно з хворими з ФП, котрим дозу ВФ визначали емпірично. Це підтверджує доцільність широкого застосування фармакогенетичного методу в клінічній практиці.

Ключові слова:

фібриляція передсердь, варфарин, агрегація тромбоцитів, D-димер, фармакогенетика.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 647-651

*E-mail:
yarikzgm@gmail.com

Platelet and coagulation hemostasis status in patients with atrial fibrillation depending on warfarin dosing method

M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi

The aim. To evaluate indicators of induced platelet aggregation and D-dimer level in patients with atrial fibrillation (AF) depending on the method of warfarin (WF) dosing.

Materials and methods. The study involved 110 patients with AF (mean age 68.72 ± 0.79; men – 57, women – 53). Patients with AF were divided into two groups: the main group – 50 patients with AF and genotype-guided dosing method, the control group – 60 patients with AF and traditional dosing method. CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genetic polymorphisms were determined using multiplex real time polymerase chain reaction, D-dimer concentration – by the method of solid-phase enzyme immunoassay; ADP- and epinephrine-induced aggregation indicators – by the method of G. Born.

Results. The percentage (by 24 %), time (by 3 min 6 s) and rate in 30 s (by 19.5 %/min) of ADP-induced platelet aggregation were significantly lower in patients with AF and genotype-guided WF dosing method. D-dimer concentration in patients of the main and control groups did not differ significantly. However, significantly fewer patients with elevated D-dimer values were registered in the group with genotype-guided WF dosing method compared to the group with traditional dosing method: 0 (0.00 %) vs. 7 (11.67 %) at 500 ng FEU/ml cut-off ($\chi^2 = 4.43$, $P < 0.05$), 1 (2.00 %) vs. 9 (15.00 %) at 390 ng FEU/ml cut-off ($\chi^2 = 4.16$, $P < 0.05$), 0 (0.00 %) vs. 7 (11.67 %) at age-adjusted cut-off ($\chi^2 = 4.43$, $P < 0.05$).

Conclusions. The obtained results may indicate a potentially lower risk of thrombotic events in patients with AF and genotype-guided WF dosing method compared to the group with traditional dosing method, which confirms the benefit of the widespread use of the pharmacogenetic testing in clinical practice.

Key words:

atrial fibrillation, warfarin, platelet aggregation, D-dimer, genotype-guided dosing.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (6), 647-651

Тромбоемболічні події – найчастіші ускладнення фібриляції передсердь (ФП). Гіперкоагуляція при ФП, що лежить в основі їх виникнення, має різні механізми, що включають усі складові триади Вірхова: сповільнення кровотоку, переважання протромботичних процесів над антитромботичними, аномалії судинної стінки [1]. Важли-

ва роль у цьому процесі належить активації тромбоцитів [2–4]. Внаслідок гіперреактивності тромбоцитів при ФП часто спостерігають гіперагрегацію [5]. Підвищені значення індукованої агрегації тромбоцитів, своєю чергою, асоційовані зі збільшенням частоти несприятливих наслідків, зокрема після ішемічного інсульту [6].

Відомий маркер тромботичних процесів – D-димер [7]. У клінічній практиці визначення рівня D-димера найчастіше використовують для виключення тромбоемболії легеневої артерії та розшарування аорти. Проте D-димер може бути також клінічно значущим біомаркером для оцінювання ризику інсульту, смерті та великих кровотеч у хворих із ФП. Це підтверджено в дослідженнях RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 [8–10]. Стандартне порогове значення – концентрація D-димера, що становить 500 нг/мл. Для підвищення специфічності у хворих старшого віку з легеневою емболією необхідна корекція за віком, для цього користуються формулою: (вік пацієнта × 10) нг/мл – для пацієнтів віком понад 50 років [11]. У низці досліджень показано: при ФП обидва підходи дають змогу ефективно виключити наявність тромбу в лівому передсерді [12,13]. За результатами метааналізу, що включав 4380 пацієнтів, оптимальна точка розподілу з чутливістю 68 % і специфічністю 73 % – концентрація D-димера на рівні 390 нг/мл із позитивним і негативним прогностичним значенням на рівні 21,8 % і 95,4 % відповідно [14].

Зв'язок стану агрегації тромбоцитів і рівня D-димера з методом визначення дози варфарину (ВФ) нині потребує продовження вивчення.

Мета роботи

Оцінити показники індукованої агрегації тромбоцитів і рівень D-димера у хворих із ФП залежно від способу визначення дози варфарину.

Матеріали і методи дослідження

Відкрите, проспективне, моноцентрове клінічне дослідження в паралельних групах здійснили на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ). Дизайн дослідження погоджено з комісією з питань біоетики ЗДМУ.

Обстежили 110 хворих із ФП (середній вік – 68,72 ± 0,79 року; 57 чоловіків, 53 жінки), які перебували під динамічним амбулаторним спостереженням в антикоагулянтному кабінеті клініки, включаючи телемедичні консультації.

Методом стратифікованої рандомізації пацієнтів поділили на дві групи: основна – 50 осіб із ФП, котрим дозу ВФ визначили фармакогенетичним методом; контрольна – 60 пацієнтів із ФП, в яких дозу ВФ встановили традиційним методом.

Клінічний діагноз ФП встановили за рекомендаціями ESC (2020 р.) [15]. Критерії залучення – верифікована ФП; надана інформована згода на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення – вади серця, протезовані клапани серця; тяжкий ступінь дисфункції нирок і печінки; гострий коронарний синдром; гострі порушення мозкового кровообігу; психічні, онкологічні, інфекційні, гематологічні захворювання.

У хворих основної групи початкову дозу ВФ розраховували, ґрунтуючись на результатах фармакогенетичного тестування за алгоритмом В. F. Gage [16] та використовуючи електронний ресурс warfarindosing.org; надалі здійснювали титрування дози. Пацієнтам контрольної групи варфарин призначали відповідно

до чинного алгоритму визначення індивідуальної дози з досягненням цільових значень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) [17]. У всіх хворих після встановлення дози ВФ контроль МНВ здійснювали 1 раз на 4 тижні.

Поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих із ФП визначали у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в термоциклері CFX-96 (BioRad) з флуоресцентною схемою детекції стандартними наборами реагентів за методикою, що наведена раніше [18].

Концентрацію D-димера в плазмі крові визначали за допомогою набору реагентів «D-димер-ИФА-БЕСТ» (АТ «ВЕКТОР-БЕСТ», рф) методом твердофазного імуноферментного аналізу на апараті ImmunoChem-2100. Показники агрегації тромбоцитів визначали методом G. Born на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАТ «СОЛАР», рб). Застосувавши комп'ютерну програму, визначили такі параметри стимульованої агрегації тромбоцитів: ступінь (%), швидкість за 30 с (%/хв) і час максимальної агрегації тромбоцитів (хв:с). Як індуктори агрегації тромбоцитів використали водні розчини адреналіну гідротартрату ($5,0 \times 10^{-6}$ моль/л) та аденозин-5'-дифосфат натрієвої солі ($10,0 \times 10^{-6}$ моль/л).

Статистично результати опрацювали, застосувавши пакет програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J), згідно з чинними вимогами. Гіпотезу щодо відповідності розподілу кількісних показників нормальному закону перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Оскільки всі показники мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані наведено як Me (Q25; Q75 – медіана, 25 і 75 перцентилі); якісні показники – як абсолютні та відносні частоти (абс. (%)). Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою непараметричного U-критерія Манна–Вітні для незалежних вибірок; різницю за якісними ознаками – за допомогою критерія χ^2 Пірсона (для малої вибірки – з поправкою Єйтса). Відмінності вважали вірогідними на рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати

Клінічна характеристика хворих основної та контрольної груп детально викладена в попередній публікації [19]. Групи не відрізнялися за віком, статтю пацієнтів, спектром супутніх патологій, факторами ризику, а також зіставні за шкалами CHA2DS2-VASC, HAS-BLED, Same-TT2R2 і медіаною TTR.

Показники індукованої агрегації тромбоцитів у хворих із ФП, яким дозу ВФ визначали фармакогенетичним та емпіричним методами, наведено в таблиці 1.

У результаті порівняльного аналізу показників функціональної активності тромбоцитів встановили: у хворих із ФП, яким дозу ВФ визначали фармакогенетичним методом, достовірно меншими були ступінь (на 24 %), час (на 3 хв 16 с) і швидкість за 30 с (на 19,5 %/хв) АДФ-індукованої агрегації. Статистично вірогідних відмінностей за показниками адреналін-індукованої агрегації між основною та контрольною групами не виявили.

Таблиця 1. Показники адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих із ФП основної та контрольної груп

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, фармакогенетичний метод визначення дози ВФ (n = 50)	Контрольна група, емпіричний метод визначення дози ВФ (n = 60)	p
Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	69,10 (10,65; 76,55)	72,1 (7,6; 80,0)	>0,05
Час, хв:с	09:09 (07:26; 09:47)	09:00 (08:08; 09:24)	>0,05
Швидкість за 30 с, %/хв	10,10 (4,00; 15,65)	7,6 (3,6; 18,8)	>0,05
АДФ-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	48,1 (31,9; 72,5)	72,1 (46,3; 84,3)	<0,05
Час, хв:с	03:45 (01:11; 05:47)	07:01 (02:22; 09:06)	<0,05
Швидкість за 30 с, %/хв	54,6 (37,8; 66,8)	74,10 (47,05; 84,35)	<0,05

Таблиця 2. Рівень D-димера у хворих з ФП основної та контрольної груп

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, фармакогенетичний метод визначення дози ВФ (n = 50)	Контрольна група, емпіричний метод визначення дози ВФ (n = 60)	p
Концентрація D-димера, нг ФЕО/мл	94,2 (59,7; 150,2)	86,4 (34,3; 205,1)	>0,05
Частота реєстрації підвищення D-димера >500 нг ФЕО/мл, абс. (%)	0 (0,00 %)	7 (11,67 %)	<0,05
Частота реєстрації підвищення D-димера >390 нг ФЕО/мл, абс. (%)	1 (2,00 %)	9 (15,00 %)	<0,05
Частота реєстрації підвищення D-димера з корекцією за віком, абс. (%)	0 (0,00 %)	7 (11,67 %)	<0,05

Концентрації D-димера у хворих основної та контрольної груп достовірно не відрізнялися: 94,2 (59,7; 150,2) нг ФЕО/мл і 86,4 (34,3; 205,1) нг ФЕО/мл відповідно (табл. 2). Втім, у групі, де застосували фармакогенетичний метод встановлення дози ВФ, виявили вірогідно меншу кількість осіб із підвищеним значенням D-димера порівняно з групою емпіричного методу: 0 (0,00 %) проти 7 (11,67 %) при встановленні точки розподілу на рівні 500 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$); 1 (2,00 %) проти 9 (15,00 %) при встановленні точки розподілу на рівні 390 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,16$, $p < 0,05$). Таку саму закономірність спостерігали в разі встановлення точки розподілу D-димера з корекцією за віком: 0 (0,00 %) у групі фармакогенетичного методу проти 7 (11,67 %) – у групі традиційного визначення дози ВФ ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$).

Не виявили зв'язок між показниками індукованої агрегації тромбоцитів і рівнем D-димера з клінічними, генетичними чинниками у хворих із ФП основної та контрольної груп.

Обговорення

Опубліковано результати досліджень, де вивчали зв'язок приймання антикоагулянтів і показників агрегації тромбоцитів, але найчастіше в них застосовували прямі оральні антикоагулянти. Так, у дослідженні [20] виявлено: агрегація тромбоцитів, зумовлена пептидом, що активує рецептор тромбіну (TRAP), значно нижча через 2 години після приймання едоксабану порівняно з вихідним значенням. Інші автори [21] показали, що інгібування фактора Ха на тлі терапії ривароксабаном та апіксабаном не впливає на агрегацію тромбоцитів, індуковану АДФ, адреналіном і колагеном.

Подібні дослідження з ВФ доволі рідкісні та показали суперечливі результати: препарат або не впливав на агрегацію [22], або мав стимулювальний ефект [23]. В одній роботі показано кореляцію між підвищенням МНВ внаслідок приймання ВФ і результатами індукованої агрегації тромбоцитів [24]. Зв'язок методу визначення дози ВФ та агрегації тромбоцитів у доступній фаховій

літературі не висвітлено. У нашому дослідженні нижчі показники АДФ-індукованої агрегації в пацієнтів із ФП, у яких дозу ВФ визначали фармакогенетичним методом, можуть свідчити про потенційно нижчий ризик тромботичних подій порівняно з хворими з ФП, котрим дозу ВФ призначили, застосували емпіричний метод. Це підтверджує доцільність широкого застосування фармакогенетичного методу в клінічній практиці.

D-димер вважають «золотим стандартом» серед різних біомаркерів, що показують активацію коагуляції, фібринолізу або обох цих процесів. Більшість опублікованих даних підтверджують, що рівень D-димера пов'язаний із наявністю тромбозу передсердь, може мати прогностичне значення щодо несприятливих наслідків і смерті, корелює з об'ємом інфаркту мозку, а також може бути корисним під час оцінювання ступеня гіперкоагуляції пацієнтів із ФП після кардіоверсії [25,26].

У дослідженні [27] вивчали рівень D-димера для оцінювання ефективності антикоагулянтної терапії ВФ. Визначили, що рівень D-димера після лікування суттєво знизився та був значно меншим, ніж у групі, що отримувала аспірин. Автори зробили висновок, що D-димер можна використовувати як індикатор під час оцінювання ризику емболії та терапевтичної ефективності в пацієнтів з ФП. Ми порівнювали рівень цього біомаркера у хворих, яким дозу ВФ визначали різними методами: емпіричним і фармакогенетичним. Не визначили достовірну різницю за його концентрацією між групами.

Втім, виявили зменшення кількості хворих із підвищеним рівнем D-димера в групі фармакогенетичного методу визначення дози ВФ залежно від точок розподілу, що найчастіше застосовують під час досліджень. Така різниця за кількістю хворих із підвищеним рівнем D-димера між групами може бути пов'язана з більшим коливанням МНВ у пацієнтів, яким дозу ВФ визначили емпіричним методом. Це було показано в попередній роботі [19] та свідчить про більшу терапевтичну ефективність фармакогенетичного методу встановлення дози.

Висновки

1. У хворих із ФП, котрим дозу ВФ визначили фармакогенетичним методом, виявили достовірно менші ступінь (на 24 %), час (на 3 хв 16 с) і швидкість за 30 с (на 19,5 %/хв) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з групою, де застосували традиційний метод. Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у групах вірогідно не відрізнялися.

2. Концентрація D-димера у хворих із ФП зівставна у групах із фармакогенетичним та емпіричним методом визначення дози. Втім, виявили зменшення кількості пацієнтів із підвищеним рівнем D-димера в групі фармакогенетичного методу визначення дози ВФ.

3. Не визначили зв'язок показників індукованої агрегації тромбоцитів і рівня D-димера з клінічними, генетичними особливостями.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні предикторів виникнення геморагічних ускладнень у хворих із ФП на підставі комплексного дослідження системи гемокоагуляції, структурно-функціонального стану серця, добового моніторингу ЕКГ у взаємозв'язку з поліморфізмом генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Коморбідні стани, серцево-судинні та онкологічні захворювання в загальноклінічній практиці: розробка сучасних діагностичних та лікувальних заходів», № держреєстрації 0120U101587.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 06.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 16.09.2022

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID: [0000-0001-7566-1899](https://orcid.org/0000-0001-7566-1899)

Михайловський Я. М., PhD-аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID: [0000-0002-1310-8585](https://orcid.org/0000-0002-1310-8585)

Information about the authors:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mykhailovskyi Ya. M., MD, PhD-student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Ding W. Y., Gupta D., Lip G. Atrial fibrillation and the prothrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart (British Cardiac Society)*. 2020. Vol. 106, Iss. 19. P. 1463-1468. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316977>
- [2] Morphological determinators of platelet activation status in patients with atrial fibrillation / J. Kosiuk et al. *International journal of cardiology*. 2019. Iss. 279. P. 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.096>
- [3] Atrial platelet reactivity in patients with atrial fibrillation / S. R. Willoughby et al. *Heart rhythm*. 2010. Vol. 7, Iss. 9. P. 1178-1183. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.042>
- [4] Gosk-Bierska I., Wasilewska M., Wysokiński W. Role of Platelets in Thromboembolism in Patients with Atrial Fibrillation. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2016. Vol. 25, Iss. 1. P. 163-171. <https://doi.org/10.17219/acem/38544>
- [5] Platelet hyperaggregability in patients with atrial fibrillation. Evidence of a background proinflammatory milieu / N. E. Procter et al. *Herz*. 2016. Vol. 41, Iss. 1. P. 57-62. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4335-y>
- [6] Choi J. H., Cha, J. K., Huh J. T. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation might contribute to poor outcomes in atrial fibrillation-related ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2014. Vol. 23, Iss. 3. e215-e220. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.011>
- [7] Weitz J. I., Fredenburgh J. C., Eikelboom J. W. A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70, Iss. 19. P. 2411-2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- [8] D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy / A. Siegbahn et al. *Thrombosis and haemostasis*. 2016. Vol. 115, Iss. 5. P. 921-930. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0529>
- [9] D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation—observations from the ARISTOTLE trial / C. Christersson et al. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014. Vol. 12, Iss. 9. P. 1401-1412. <https://doi.org/10.1111/jth.12638>
- [10] Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial / C. T. Ruff et al. *JAMA cardiology*. 2016. Vol. 1, Iss. 9. P. 999-1006. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3311>
- [11] Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts / R. A. Douma et al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010. Vol. 340. c1475. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1475>
- [12] D-dimer blood concentrations to exclude left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation / A. Almorad et al. *Heart (British Cardiac Society)*. 2021. Vol. 107, Iss. 3. P. 195-200. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317612>
- [13] Du X., Wang Y. The diagnostic efficacy of cardiac CTA combined with D-dimer assay for the detection of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *The American journal of emergency medicine*. 2019. Vol. 37, Iss. 10. P. 1922-1926. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.01.014>
- [14] Diagnostic accuracy of D-dimer to detect left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / C. Diaz-Arocutipa, A. C. Gonzales-Luna, A. Brañez-Condorena, A. V. Hernandez. *Heart rhythm*. 2021. Vol. 18, Iss. 12. P. 2128-2136. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.027>
- [15] 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 / G. Hindricks et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [16] Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin / B. F. Gage et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2008. Vol. 84, Iss. 3. P. 326-331. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.10>
- [17] Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review / C. Heneghan et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2010. Vol. 10. P. 18. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-18>
- [18] Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskyi Ya. M. Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Vol. 23, N. 4. P. 476-479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>
- [19] Колесник М. Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпеку терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4. С. 390-395. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.256945>
- [20] Edoxaban affects TRAP-dependent platelet aggregation / F. Nehaj et al. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020. Vol. 49, Iss. 4. P. 578-583. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02093-9>
- [21] Bánovčín P., Jr, Škorňová I., Samoš M. Platelet Aggregation in Direct Oral Factor Xa Inhibitors-treated Patients with Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2017. Vol. 70, Iss. 4. P. 263-266. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000516>

- [22] Evaluation of the blood coagulation mechanism and platelet aggregation in individuals with mechanical or biological heart prostheses / C. N. Ferreira et al. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2002. Vol. 13, Iss. 2. P. 129-134. <https://doi.org/10.1097/00001721-200203000-00008>
- [23] Mieszczyk C., Winther K. Does warfarin enhance platelet activity?. *Thrombosis research*. 1996. Vol. 84, Iss. 4. P. 285-287. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(96\)00188-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(96)00188-0)
- [24] The effect of warfarin administration on platelet aggregation / M. Chylova et al. *Bratislavské lekárske listy*. 2021. Vol. 122, Iss. 5. P. 320-324. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_054
- [25] S Markus H. D-dimer in ischemic stroke, and insights from HEADPOST into swallowing problems and outcome after stroke. *International journal of stroke*. 2020. Vol. 15, Iss. 2. P. 121. <https://doi.org/10.1177/1747493020906727>
- [26] Useful indices of thrombogenesis in the exclusion of intra-cardiac thrombus / U. N. Ibebuogu et al. *Echocardiography*. 2020. Vol. 37, Iss. 1. P. 86-95. <https://doi.org/10.1111/echo.14562>
- [27] Roles of Microembolus and Plasma D-dimer in Evaluating the Warfarin Anticoagulant Therapy Efficacies for Patients with Atrial Fibrillation / Y. Xu et al. *The heart surgery forum*. 2019. Vol. 22, Iss. 1. E015-E018. <https://doi.org/10.1532/hsf.2197>
- [1] Ding, W. Y., Gupta, D., & Lip, G. (2020). Atrial fibrillation and the thrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(19), 1463-1468. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316977>
- [2] Kosiuk, J., Uhe, T., Stegmann, C., Ueberham, L., Bertagnoli, L., Dages, N., Dinov, B., Müsiggbrodt, A., Richter, S., Paetsch, I., Jahne, C., Hilbert, S., Sommer, P., Hindricks, G., & Bollmann, A. (2019). Morphological determinants of platelet activation status in patients with atrial fibrillation. *International journal of cardiology*, 279, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.096>
- [3] Willoughby, S. R., Roberts-Thomson, R. L., Lim, H. S., Schultz, C., Prabhu, A., De Sciscio, P., Wong, C. X., Worthley, M. I., & Sanders, P. (2010). Atrial platelet reactivity in patients with atrial fibrillation. *Heart rhythm*, 7(9), 1178-1183. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.042>
- [4] Gosk-Bierska, I., Wasilewska, M., & Wysiokiński, W. (2016). Role of Platelets in Thromboembolism in Patients with Atrial Fibrillation. *Advances in clinical and experimental medicine*, 25(1), 163-171. <https://doi.org/10.17219/acem/38544>
- [5] Procter, N. E., Ball, J., Ngo, D. T., Chirkov, Y. Y., Isenberg, J. S., Hylek, E. M., Stewart, S., & Horowitz, J. D. (2016). Platelet hyperaggregability in patients with atrial fibrillation. Evidence of a background proinflammatory milieu. *Herz*, 41(1), 57-62. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4335-y>
- [6] Choi, J. H., Cha, J. K., & Huh, J. T. (2014). Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation might contribute to poor outcomes in atrial fibrillation-related ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular disease*, 23(3), e215-e220. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.011>
- [7] Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411-2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- [8] Siegbahn, A., Oldgren, J., Andersson, U., Ezekowitz, M. D., Reilly, P. A., Connolly, S. J., Yusuf, S., Wallentin, L., & Eikelboom, J. W. (2016). D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thrombosis and haemostasis*, 115(5), 921-930. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0529>
- [9] Christersson, C., Wallentin, L., Andersson, U., Alexander, J. H., Ansell, J., De Caterina, R., Gersh, B. J., Granger, C. B., Hanna, M., Horowitz, J. D., Huber, K., Husted, S., Hylek, E. M., Lopes, R. D., & Siegbahn, A. (2014). D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation—observations from the ARISTOTLE trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 12(9), 1401-1412. <https://doi.org/10.1111/jth.12638>
- [10] Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Murphy, S. A., Brown, K., Jarolim, P., Mercuri, M., Antman, E. M., & Morrow, D. A. (2016). Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*, 1(9), 999-1006. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3311>
- [11] Douma, R. A., le Gal, G., Söhne, M., Righini, M., Kamphuisen, P. W., Perrier, A., Kruij, M. J., Bounameaux, H., Büller, H. R., & Roy, P. M. (2010). Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c1475. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1475>
- [12] Almorad, A., Ohanyan, A., Pinteá Bentea, G., Wielandts, J. Y., El Haddad, M., Lycke, M., O'Neill, L., Morissens, M., De Keyser, E., Nguyen, T., Anghel, L., Samyn, S., Berdaoui, B., Tavernier, R., Vandekerckhove, Y., Duytschaever, M., Verbeet, T., Knecht, S., & Castro Rodriguez, J. (2021). D-dimer blood concentrations to exclude left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, 107(3), 195-200. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317612>
- [13] Du, X., & Wang, Y. (2019). The diagnostic efficacy of cardiac CTA combined with D-dimer assay for the detection of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *The American journal of emergency medicine*, 37(10), 1922-1926. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.01.014>
- [14] Diaz-Arocutipa, C., Gonzales-Luna, A. C., Brañez-Condorena, A., & Hernandez, A. V. (2021). Diagnostic accuracy of D-dimer to detect left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm*, 18(12), 2128-2136. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.027>
- [15] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group (2021). 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. *European heart journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [16] Gage, B. F., Eby, C., Johnson, J. A., Deych, E., Rieder, M. J., Ridker, P. M., Milligan, P. E., Grice, G., Lenzini, P., Rettie, A. E., Aquilante, C. L., Grosso, L., Marsh, S., Langae, T., Farnett, L. E., Voora, D., Veenstra, D. L., Glynn, R. J., Barrett, A., & McLeod, H. L. (2008). Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 84(3), 326-331. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.10>
- [17] Heneghan, C., Tyndel, S., Bankhead, C., Wan, Y., Keeling, D., Perera, R., & Ward, A. (2010). Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review. *BMC cardiovascular disorders*, 10, 18. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-18>
- [18] Kolesnyk, M. Yu., & Mykhailovskiy, Ya. M. (2021). Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Zaporozhye medical journal*, 23(4), 476-479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>
- [19] Kolesnyk, M. Yu., & Mykhailovskiy, Ya. M. (2022). Efektyvnist i bezpechnist terapii warfarinom u khvorykh iz fibrylatsiieiu peredserd pid chas vyznachennia dozy farmakohenetychnym metodom [Efficacy and safety of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation using genotype-guided dosing method]. *Zaporozhye medical journal*, 24(4), 390-395. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.256945>
- [20] Nehaj, F., Sokol, J., Ivankova, J., Mokan, M., Mokan, M., & Stasko, J. (2020). Edoxaban affects TRAP-dependent platelet aggregation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 49(4), 578-583. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02093-9>
- [21] Bánovčin, P., Jr, Škorňová, I., Samoš, M., Schnierer, M., Bolek, T., Kovář, F., Staško, J., Kubisz, P., & Mokaň, M. (2017). Platelet Aggregation in Direct Oral Factor Xa Inhibitors-treated Patients with Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 70(4), 263-266. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000516>
- [22] Ferreira, C. N., Vieira, L. M., Dusse, L. M., Reis, C. V., Amaral, C. F., Esteves, W. A., Fenelon, L. M., & Carvalho, M. G. (2002). Evaluation of the blood coagulation mechanism and platelet aggregation in individuals with mechanical or biological heart prostheses. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 13(2), 129-134. <https://doi.org/10.1097/00001721-200203000-00008>
- [23] Mieszczyk, C., & Winther, K. (1996). Does warfarin enhance platelet activity?. *Thrombosis research*, 84(4), 285-287. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(96\)00188-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(96)00188-0)
- [24] Chylova, M., Motovska, Z., Fialova, A., Stetkarova, I., Peisker, T., & Kalvach, P. (2021). The effect of warfarin administration on platelet aggregation. *Bratislavské lekárske listy*, 122(5), 320-324. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_054
- [25] S Markus H. (2020). D-dimer in ischemic stroke, and insights from HEADPOST into swallowing problems and outcome after stroke. *International journal of stroke*, 15(2), 121. <https://doi.org/10.1177/1747493020906727>
- [26] Ibebuogu, U. N., Schafer, J. H., Schwade, M. J., Waller, J. L., Sharma, G. K., & Robinson, V. (2020). Useful indices of thrombogenesis in the exclusion of intra-cardiac thrombus. *Echocardiography*, 37(1), 86-95. <https://doi.org/10.1111/echo.14562>
- [27] Xu, Y., Wang, B., Jiang, L. J., Lu, X. P., Zhao, X. Y., & Wang, F. (2019). Roles of Microembolus and Plasma D-dimer in Evaluating the Warfarin Anticoagulant Therapy Efficacies for Patients with Atrial Fibrillation. *The heart surgery forum*, 22(1), E015-E018. <https://doi.org/10.1532/hsf.2197>