



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МИХАЙЛОВСЬКИЙ ЯРОСЛАВ МАКСИМОВИЧ

УДК 616.125-008.313-06:
616.151.5:615.273.015.26]-085.273-037

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ
АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ З
УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ ГЕМОСТАЗУ ТА ЧУТЛИВОСТІ
ХВОРИХ ДО ВАРФАРИНУ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Я.М. Михайловський

Науковий керівник – **Колесник Михайло Юрійович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2023

АНОТАЦІЯ

Михайловський Я.М. Прогнозування безпечності та індивідуалізація антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь з урахуванням особливостей гемостазу та чутливості хворих до варфарину. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Дисертація присвячена прогнозуванню безпечності та оптимізації антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь (ФП) шляхом дослідження клінічних особливостей, показників плазмового, тромбоцитарного гемостазу та персоніфікованого підбору дози варфарину (ВФ) з урахуванням поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1.

На першому етапі дослідження з метою вивчення частоти розповсюдження алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 у мешканців міста Запоріжжя проведено генетичне обстеження 150 умовно здорових волонтерів (середній вік $44,88 \pm 1,42$; чоловіків – 62, жінок – 88), які проходили профілактичний огляд в ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ.

На другому етапі з метою з метою вивчення ефективності та безпечності проведеного лікування ВФ обстежено 110 хворих з ФП (середній вік $68,72 \pm 0,79$; чоловіків – 57, жінок – 53), які протягом року спостерігалися в антикоагулянтному кабінеті, створеному на базі ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ. Методом рандомізації хворі з ФП розподілені на дві групи: основна група – 50 хворих з ФП та підбором дози ВФ фармакогенетичним методом, контрольна група – 60 хворих з ФП та традиційним підбором дози

ВФ. Групи були співставні за віком, статтю, характером супутніх захворювань.

За результатами першого етапу дослідження виявлено, що у Запорізькому регіоні найбільш розповсюдженими є поліморфізми генів CYP4F2 (C/C – 56,0%, C/T – 35,3%, T/T – 8,7%) і VKORC1 (G/G – 38,0%, G/A – 50,0%, A/A – 12,0%), тоді як поширеність поліморфізмів CYP2C9*2 (C/C – 77,3%, C/T – 22,7%, T/T – 0%) і CYP2C9*3 (A/A – 88,7%, A/C – 10,7%, C/C – 0,6%) значно менша. Висока частота розповсюдження мінорних алелів вищевказаних генів в Запорізькій області свідчить про потенційну доцільність урахування генетичного поліморфізму при дозуванні ВФ.

На другому етапі дослідження встановлено розподіл генотипів у хворих з ФП. Так, у хворих з емпіричним підбором дози ВФ за результатами генотипування гена CYP2C9*2, гомозиготи за диким алелем (генотип C/C) виявлені у 46 (76,67%) випадках, гетерозиготи (C/T) – у 13 (21,67%), гомозиготи за мутантним алелем (T/T) – у 1 (1,67%) випадку. При дослідженні поліморфізму гена CYP2C9*3 гомозиготи за диким алелем (A/A) були виявлені у 52 (86,67%) випадках, гетерозиготи (A/C) – у 7 (11,67%), гомозиготи за мутантним алелем (C/C) – у 1 (1,67%) випадку. Поліморфізм гена CYP4F2 був виявлений у 20 (33,33%) пацієнтів, гетерозиготний (C/T) у 18 (30,00%) пацієнтів та гомозиготний за мутантним алелем (T/T) – 2 (3,33%), 40 (66,67%) пацієнтів мали дикий генотип (C/C). Мутацію гена VKORC1 було виявлено у 35 (58,34%) пацієнтів: 28 (46,67%) гетерозиготних (G/A) та 7 (11,67%) гомозиготних (A/A) відповідно. У 25 (41,67%) (G/G) мутацій не виявлено. Такий розподіл був співставним з групою умовно здорових осіб.

Встановлена статистично значуща різниця в добовій дозі ВФ при емпіричному методі підбору залежно від генотипів VKORC1 та CYP4F2, а саме: для пацієнтів з генотипом VKORC1 G/G медіана дози склала 6,25 (5,13; 7,50) мг, з генотипом G/A – 4,75 (3,75; 6,00), з генотипом A/A – 3,00 (2,50;

3,75) мг ($p < 0,05$); для генотипу CYP4F2 медіана дози становила 4,50 (3,25; 6,25) мг, з генотипом C/T – 6,13 (5,00; 7,50), з генотипом T/T – 5,63 (5,00; 6,25) мг ($p < 0,05$). Наявність алеля VKORC1 A збільшувала ймовірність дози ВФ менше 5 мг у 7,00 разів (СІ 1,98 – 24,72; $p < 0,05$), тоді як мутантний алель Т CYP4F2 збільшував ймовірність дози ВФ більше ніж медіана у 6,26 рази (СІ 1,58 – 24,78; $p < 0,05$). Внеску алельних поліморфізмів гена CYP2C9 у дозування ВФ не спостерігалось.

Виявлено, що у хворих з ФП при емпіричному підборі дози ВФ, спостерігалось збільшення частоти реєстрації значення TTR $< 70\%$ як критерія нестабільності антикоагуляції ($\chi^2 = 2,35$; $p < 0,05$) в підгрупі з балом за шкалою SAME-TT2R2 ≥ 2 . Взаємозв'язку TTR з поліморфізмами генів CYP2C9, CYP4F2 та VKORC1 не виявлено. Достовірно підвищувало частоту розвитку надмірної гіпокоагуляції носійство поліморфного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 4,57$; RR = 2,14; СІ 1,06 – 4,69; $p < 0,05$) та прийом аміодарону ($\chi^2 = 3,13$; RR = 1,83; СІ 1,01 – 3,35; $p < 0,05$). Геморагічні ускладнення достовірно частіше розвивалися за наявності мутантного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 4,78$; RR = 2,14; СІ 1,08 – 4,25; $p < 0,05$), при цьому не виявлено зв'язку між частотою кровотеч та поліморфізмами інших генів і клінічними чинниками. Встановлено, що кумулятивна кінцева точка достовірно частіше виникала у пацієнтів-носіїв поліморфного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 8,74$; $p < 0,05$), при цьому ризик її виникнення зростав у 1,87 рази (СІ 1,16 – 3,07; $p < 0,05$).

Нами встановлено, що частота розповсюдженості алельних варіантів генів у хворих основної групи не відрізнялась від умовно здорових та осіб контрольної групи. Так, за результатами генотипування гена CYP2C9*2, гомозиготні за диким алелем (генотип C/C) виявлені у 45 (90,00%) випадках, гетерозиготи (C/T) – у 5 (10,00%), гомозиготи за мутантним алелем (T/T) – у жодному випадку. При дослідженні поліморфізму гена CYP2C9*3 гомозиготи за диким алелем (A/A) були виявлені у 46 (92,00%) випадках,

гетерозиготи (A/C) – у 4 (8,00%), гомозиготи за мутантним алелем (C/C) не спостерігались. Поліморфізм гена CYP4F2 був виявлений у 16 (32,00%) пацієнтів, гетерозиготний (C/T) у 13 (26,00%) пацієнтів та гомозиготний за мутантним алелем (T/T) – 3 (6,00%), 34 (68,00%) пацієнтів мали дикий генотип (C/C). Мутацію гена VKORC1 було виявлено у 30 (60,00%) пацієнтів: 23 (46,00%) гетерозигот (G/A) та 7 (14,00%) гомозигот (A/A) відповідно. У 20 (40,00%) (G/G) мутацій не виявлено.

Валідність фармакогенетичного підбору дози ВФ у пацієнтів з ФП підтверджувалась співставністю медіан та прямим кореляційним зв'язком між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ ($r=+0,57$; $p<0,05$). Надалі з метою уточнення прогностичної цінності фармакогенетичного методу підбору пацієнти з ФП були розподілені на 4 групи відповідно до кватилів остаточної терапевтичної дози ВФ: перша група ($n = 15$) – $\leq 3,75$ мг, друга ($n = 14$) – 3,75-5,25 мг, третя ($n = 9$) – 5,25-6,00 мг, четверта ($n = 12$) – $> 6,00$ мг. Встановлено, що у хворих з ФП I-III кватилів розрахована та фактична дози також були співставними ($p>0,05$), проте у пацієнтів IV кватилу розрахована доза ВФ була вірогідно нижчою за терапевтичну – 6,15 (4,88; 6,53) мг проти 7,00 (6,25; 7,66) мг відповідно ($p<0,05$). Середня абсолютна та відносна помилки прогнозу були достовірно вищими для пацієнтів з ФП, які потребували високої добової дози ВФ, що свідчило про меншу точність алгоритму Gage та співавт. у цій когорті хворих. У групі фармакогенетичного підбору терапевтична доза ВФ достовірно менше відрізнялась від ініціальної дози, про що свідчили менші абсолютна та відносна помилки прогнозу у порівнянні з контрольною групою ($1,05 \pm 0,14$ мг проти $1,51 \pm 0,14$ мг та $20,62 \pm 2,87$ % проти $33,78 \pm 3,85$ % відповідно; $p<0,05$).

При дослідженні показників тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу нами встановлено, що у хворих з ФП при фармакогенетичному методі підбору дози ВФ достовірно нижчі ступінь (на 24,00%), час (на 3 хв 16 с) та швидкість за 30 с (на 19,50 %/хв) АДФ-індукованої агрегації

тромбоцитів порівняно з групою хворих з традиційним підбором дози, при цьому показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів між групами вірогідно не відрізнялись. Концентрація D-димера у хворих з ФП була співставною у групах з фармакогенетичним та емпіричним методом підбору дози, проте встановлено зменшення частки хворих з підвищеним рівнем D-димера в групі фармакогенетичного підбору дози ВФ.

Доведено, що у хворих з ФП та фармакогенетичним методом підбору дози ВФ зменшувалися частота та ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки ($\chi^2 = 7,01$; RR = 0,60; CI 0,40 – 0,90; $p < 0,05$) та окремих її складових: епізодів надмірної гіпокоагуляції ($\chi^2 = 5,11$; RR = 0,50; CI 0,27 – 0,94; $p < 0,05$) та кровотеч ($\chi^2 = 9,57$; RR = 0,41; CI 0,22 – 0,77; $p < 0,05$) у порівнянні з емпіричним підбором дози ВФ, при цьому групи були співставні за показником TTR. Взаємозв'язку TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень з клінічними та генетичними чинниками у хворих з ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному підборі не виявлено. Водночас факторами ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки при фармакогенетичному підборі дози ВФ були жіноча стать ($\chi^2 = 3,89$; RR = 1,92; CI 1,08 – 3,44; $p < 0,05$) та ожиріння ($\chi^2 = 10,74$; RR = 2,61; CI 1,49 – 4,57; $p < 0,05$) за відсутності впливу мутації гена VKORC1.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше за результатами одномоментного поперечного дослідження встановлено, що у Запорізькому регіоні найбільш розповсюдженими є поліморфізми генів CYP4F2 і VKORC1, тоді як поширеність поліморфізмів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 значно менша; уточнено, що такий розподіл генотипів є співставним із європейською та загальноураїнською популяціями.

Розширено наукові дані щодо частоти поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих з ФП. Уточнено різницю в добовій дозі ВФ залежно від генотипів. Виявлено, що при емпіричному методі підбору у хворих з ФП наявність алеля А гена VKORC1 вірогідно збільшує ймовірність

дозы ВФ меньше 5 мг у 7,00 разів ($p < 0,05$). Разом з тим мутантний алель Т гена CYP4F2 збільшує ймовірність дози ВФ більше, ніж медіана, у 6,26 рази ($p < 0,05$). При цьому внеску алельних поліморфізмів гена CYP2C9 у дозування ВФ не встановлено. Доповнено наукові дані щодо взаємозв'язку клінічних та генетичних чинників зі стабільністю антикоагуляції та розвитком геморагічних ускладнень у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом. Вперше встановлено, що достовірний вплив на розвиток кумулятивної кінцевої точки, що включала епізоди надмірної гіпокоагуляції та кровотечі, при емпіричному підборі дози ВФ чинить поліморфізм гена VKORC1.

Підтверджено валідність фармакогенетичного підбору дози ВФ у пацієнтів з ФП, про що свідчить співставність медіан та прямий кореляційний зв'язок між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ. При цьому точність алгоритму Gage та співавт. знижується для пацієнтів, що потребують високої щоденної дози ВФ. Доведено, що у хворих основної групи терапевтична доза ВФ достовірно менше відрізняється від ініціальної дози.

Вперше оцінено стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих з ФП залежно від способу підбору дози ВФ та встановлено, що в групі фармакогенетичного методу підбору достовірно нижчі ступінь, час, швидкість за 30 с АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та спостерігається зменшення частки хворих з підвищеним рівнем D-димера порівняно з групою традиційного підбору дози.

Вперше виявлено, що у хворих з ФП та фармакогенетичним методом підбору дози ВФ достовірно зменшується частота та ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки у порівнянні з емпіричним підбором дози ВФ. Уточнено переваги фармакогенетичного методу підбору дози ВФ щодо зменшення кількості та ризику виникнення епізодів надмірної гіпокоагуляції. Вперше доведено нівелювання впливу ендо- та екзогенних чинників при індивідуалізованому підборі дози ВФ, про що свідчить відсутність взаємозв'язку TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних

ускладнень з клінічними та генетичними факторами у хворих з ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному підборі на відміну від групи хворих з емпіричним підбором дози. Вперше виявлено, що факторами ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки, яка включає епізоди надмірної гіпокоагуляції та геморагічні ускладнення, у хворих з ФП при фармакогенетичному методі підбору дози ВФ протягом року спостереження є жіноча стать та ожиріння за відсутності впливу мутації гена VKORC1.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом для прогнозування незадовільного контролю МНВ ($TTR < 70\%$) проводити оцінювання за шкалою SAMe-TT2R2, тоді як при підборі дози ВФ фармакогенетичним методом застосування шкали SAMe-TT2R2 з цією метою вважати недоцільним. Запропоновано для використання у клінічній практиці з метою прогнозування епізодів надмірної гіпокоагуляції ($MNV > 4$) при підборі дози ВФ емпіричним методом враховувати супутній прийом аміодарону, який підвищує ризик у 1,83 рази, та визначати поліморфізм гена VKORC1, який підвищує ризик у 2,14 рази. Запропоновано у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом для прогнозування ризику розвитку геморагічних ускладнень визначати поліморфізм гена VKORC1, при наявності мутантного алеля якого ризик збільшується у 2,14 рази. Обґрунтовано доцільність та впроваджено в клінічну практику спосіб фармакогенетичного підбору дози ВФ у хворих з ФП в умовах динамічного довготривалого спостереження в антикоагулянтному кабінеті з визначенням показників тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу з метою зменшення епізодів надмірної гіпокоагуляції та ризику розвитку кровототеч.

Публікації: За темою дисертаційного дослідження опубліковано 14 наукових праць, з них 7 статей, з яких 4 – у фахових виданнях України категорії А та журналах, що включені до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 7 тез доповідей, 8 робіт – без співавторів.

Ключові слова: аритмії, фібриляція передсердь, антикоагулянтна терапія, варфарин, фармакогенетика, поліморфізм, гени, прогнозування, ризик, геморагічні ускладнення.

ABSTRACT

Mykhailovskyi Y.M. Prediction of safety and individualization of anticoagulant therapy in atrial fibrillation taking into account peculiarities of hemostasis and sensitivity of patients to warfarin. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, specialty 222 "Medicine" (22 Health care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

The dissertation is dedicated to the prediction of safety and optimization of anticoagulant therapy in atrial fibrillation (AF) by studying clinical features, indicators of plasma and platelet hemostasis and personalized warfarin (WF) dosing taking into account polymorphisms of the CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes.

At the first stage of the study, with the aim of investigating the frequency of incidence of allelic variants of the VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes in residents of the city of Zaporizhzhia, a genetic examination of 150 relatively healthy volunteers (average age 44.88 ± 1.42 ; men – 62, women – 88), who underwent preventive examination at Medical Educational and Scientific Center "University Clinic" ZSMU was carried out.

At the second stage, in order to study the effectiveness and safety of AF treatment, 110 patients with AF were examined (average age 68.72 ± 0.79 ; men – 57, women – 53), who were observed for a year in the anticoagulant therapy

monitoring office created on the base of Medical Educational and Scientific Center "University Clinic" ZSMU. Using the method of stratified randomization, patients with AF were divided into two groups: the main group - 50 patients with AF and WF dosing using the pharmacogenetic method, the control group - 60 patients with AF and traditional WF dosing method. The groups were comparable in terms of age, sex, and nature of concomitant diseases.

According to the results of the first stage of the study, it was found that in Zaporizhzhia region the most common types of polymorphisms were that of the genes CYP4F2 (C/C - 56.0%, C/T - 35.3%, T/T - 8.7%) and VKORC1 (G/G - 8.0%, G/A - 50.0%, A/A - 12.0%), while the prevalence of CYP2C9*2 polymorphisms (C/C - 77.3%, C/T - 22.7 %, T/T - 0%) and CYP2C9*3 (A/A - 88.7%, A/C - 10.7%, C/C - 0.6%) was significantly lower. The high prevalence of minor alleles of the above-mentioned genes in Zaporizhzhia region indicates the potential feasibility of taking into account genetic polymorphisms in the WF dosing.

At the second stage of the study, the distribution of genotypes in patients with AF was established. Thus, in patients with empirical WF dosing method based on the genotyping results of the CYP2C9*2 gene, homozygotes for the wild allele (genotype C/C) were found in 46 (76.67%) cases, heterozygotes (C/T) in 13 (21, 67%), homozygotes for the mutant allele (T/T) - in 1 (1.67%) case. When studying the CYP2C9*3 gene polymorphism, homozygotes for the wild allele (A/A) were found in 52 (86.67%) cases, heterozygotes (A/C) in 7 (11.67%), homozygotes for the mutant allele (C/C) - in 1 (1.67%) case. CYP4F2 gene polymorphism was detected in 20 (33.33%) patients, heterozygous (C/T) in 18 (30.00%) patients and homozygous for the mutant allele (T/T) - 2 (3.33%), 40 (66.67%) of patients had a wild genotype (C/C). VKORC1 gene mutation was detected in 35 (58.34%) patients: 28 (46.67%) heterozygous (G/A) and 7 (11.67%) homozygous (A/A), respectively. No mutations were detected in 25 (41.67%)

(G/G). This distribution was comparable to a group of relatively healthy individuals.

A statistically significant difference in the daily dose of WF with the empirical dosing method was established depending on the VKORC1 and CYP4F2 genotypes, namely: for patients with the VKORC1 G/G genotype, the median dose was 6.25 (5.13; 7.50) mg, with the G/A genotype – 4.75 (3.75; 6.00), with the A/A genotype – 3.000 (2.50; 3.75) mg ($p < 0.05$); for the CYP4F2 genotype, the median dose was 4.5 (3.25; 6.25) mg, with the C/T genotype – 6.13 (5.00; 7.50), with the T/T genotype - 5.63 (5.00; 6,25) mg. The presence of the VKORC1 A allele increased the probability of a WF dose of less than 5 mg by 7.00 times (CI 1.98-24.72; $p < 0.05$), while the CYP4F2 mutant T allele increased the probability of a WF dose greater than the median by 6.26 times (CI 1.58 – 24.78). The contribution of allelic polymorphisms of the CYP2C9 gene to the dosage of WF was not observed.

It was found that in patients with AF with empirical WF dosing, there was an increase in the frequency of registration of TTR values $< 70\%$ as a criterion for anticoagulation instability ($\chi^2 = 2.35$; $p < 0.05$) in the subgroup with a score on the SAME-TT2R2 scale ≥ 2 . No correlation between TTR and CYP2C9, CYP4F2 and VKORC1 gene polymorphisms was detected. The frequency of the development of excessive hypocoagulation was significantly increased by carrying the polymorphic allele A of the VKORC1 gene ($\chi^2 = 4.57$; RR = 2.14; CI 1.06 – 4.69; $p < 0.05$) and taking amiodarone ($\chi^2 = 3.13$; RR = 1.83, CI 1.01 – 3.35, $p < 0.05$). Hemorrhagic complications developed significantly more frequently in the presence of the mutant allele A of the VKORC1 gene ($\chi^2 = 4.78$; RR = 2.14; CI 1.08 – 4.25; $p < 0,05$), while there was no relationship found between the frequency of bleeding and polymorphisms of other genes and clinical factors. It was established that the cumulative endpoint occurred significantly more often in patients carrying the polymorphic allele A of the VKORC1 gene ($\chi^2 = 8.74$; $p < 0.05$), while the risk of its occurrence increased by 1.87 times (CI 1.16 – 3.07).

We established that the frequency of allelic variants of genes in the patients of the main group did not differ from that of relatively healthy individuals and individuals of the control group. Thus, according to the genotyping results of the CYP2C9*2 gene, homozygotes for the wild allele (genotype C/C) were found in 45 (90.00%) cases, heterozygotes (C/T) in 5 (10.00%), homozygotes for the mutant allele (T/T) – in no case. When studying the CYP2C9*3 gene polymorphism, homozygotes for the wild allele (A/A) were found in 46 (92.00%) cases, heterozygotes (A/C) in 4 (8.00%), homozygotes for the mutant allele (C /C) were not observed.

CYP4F2 gene polymorphism was detected in 16 (32.00%) patients, heterozygous (C/T) in 13 (26.00%) patients and homozygous for the mutant allele (T/T) – in 3 (6.00%), 34 (68.00%) patients had the wild genotype (C/C). VKORC1 gene mutation was detected in 30 (60.00%) patients: 23 (46.00%) heterozygotes (G/A) and 7 (14.00%) homozygotes (A/A), respectively. No mutations were detected in 20 (40.00%) (G/G).

The validity of the pharmacogenetic WF dosing in patients with AF was confirmed by the comparability of medians and a direct correlation between the calculated and the therapeutic dose of WF ($r=+0.57$; $p<0.05$). Further, in order to clarify the prognostic value of the pharmacogenetic method of selection, patients with AF were divided into 4 groups according to the quartiles of the final therapeutic dose of AF: the first group ($n = 15$) – ≤ 3.75 mg, the second ($n = 14$) – 3.75-5.25 mg, the third ($n = 9$) – 5.25-6.00 mg, the fourth ($n = 12$) – > 6.00 mg. It was established that in patients with AF of the I-III quartiles, the calculated and actual doses were also comparable ($p>0.05$), however, in patients of the IV quartile, the calculated dose of WF was probably lower than the therapeutic dose - 6.15 (4.88; 6,53) mg versus 7.00 (6.25, 7.66) mg, respectively ($p<0.05$). The mean absolute and relative errors of prediction were significantly higher for patients with AF who required a high daily dose of WF, suggesting a lower accuracy of the Gage et al. algorithm in this cohort of patients. In the pharmacogenetic dosing

group, the therapeutic dose of WF differed significantly less from the initial dose, as evidenced by smaller absolute and relative prediction errors compared to the control group (1.05 ± 0.14 mg vs. 1.51 ± 0.14 mg and $20.62 \pm 2.87\%$ versus $33.78 \pm 3.85\%$, respectively; $p < 0.05$).

When studying indicators of platelet and coagulation hemostasis, we found that in patients with AF, with the pharmacogenetic method of WF dosing, significantly lower degree (by 24.00%), time (by 3 min 16 s) and speed in 30 s (by 19.50 %/ min) of ADP-induced platelet aggregation was observed compared to the group of patients with traditional dose selection, while the indicators of adrenaline-induced platelet aggregation probably did not differ between the groups. The concentration of D-dimer in patients with AF was comparable in the groups with pharmacogenetic and empirical dose selection methods, however there was a decrease in the proportion of patients with an elevated level of D-dimer found in the group of pharmacogenetic WF dose selection.

It has been proven that in patients with AF and pharmacogenetic WF dosing method there was a decrease in frequency and risk of development of a cumulative end point ($\chi^2 = 7.01$; RR = 0.60; CI 0.40 – 0.90; $p < 0.05$) and of its individual components: episodes of excessive hypocoagulation ($\chi^2 = 5.11$; RR = 0.50; CI 0.27 – 0.94; $p < 0.05$) and bleeding ($\chi^2 = 9.57$; RR = 0.41; CI 0.22 – 0.77; $p < 0.05$) compared with empirical selection of the WF dose, while the groups were comparable in terms of TTR. There was no relationship between TTR, episodes of excessive hypocoagulation and hemorrhagic complications with clinical and genetic factors in patients with AF on the background of anticoagulant therapy with WF with pharmacogenetic selection. At the same time, the risk factors for the development of the cumulative end point in the pharmacogenetic selection of the dose of WF were female gender ($\chi^2 = 3.89$; RR = 1.92; CI 1.08 – 3.44; $p < 0.05$) and obesity ($\chi^2 = 10.74$; RR = 2.61; CI 1.49 – 4.57; $p < 0.05$) in the absence of the VKORC1 gene mutation.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, based on the results of a one-time cross-sectional study, it was established that in Zaporizhzhia region polymorphisms of the CYP4F2 and VKORC1 genes are the most common, while the prevalence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 polymorphisms is much lower; it was specified that this distribution of genotypes is comparable to European and all-Ukrainian populations.

Scientific data regarding frequency of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 gene polymorphisms in patients with AF have been expanded. The difference in the daily dose of WF depending on the genotypes has been clarified. It was found that with the empirical selection method in patients with AF, the presence of the A allele of the VKORC1 gene is likely to increase the probability of WF dose of less than 5 mg by 7.00 times, while the mutant T allele of the CYP4F2 gene increases the probability of WF dose greater than the median by 6.26 times. At the same time, the contribution of allelic polymorphisms of the CYP2C9 gene to the dosage of WF has not been established. Scientific data regarding the relationship of clinical and genetic factors with the stability of anticoagulation and the development of hemorrhagic complications in patients with AF and empirical WF dosing method have been added. For the first time, it was established that the polymorphism of the VKORC1 gene exerts a reliable influence on the development of the cumulative end point, which included episodes of excessive hypocoagulation and bleeding, in patients with AF and empirical WF dosing method.

The validity of the pharmacogenetic selection of the dose of WF in patients with AF was confirmed, as evidenced by the comparability of the medians and the direct correlation between the calculated and therapeutic dose of WF. At the same time, the accuracy of the algorithm of Gage et al. is decreased for patients requiring a high daily dose of WF. It has been proven that in patients of the main group, the therapeutic dose of WF differs significantly less from the initial dose.

For the first time, the state of platelet and coagulation hemostasis in patients with AF was assessed depending on the method of WF dosing, and it was

established that in the group of the pharmacogenetic dosing, the degree, time, and speed of ADP-induced platelet aggregation were significantly lower in 30 seconds and a decrease in the proportion of patients with an increased level of D-dimer was observed compared to the group of traditional dose adjustment.

For the first time, it was found that in patients with AF, the frequency and risk of development of the cumulative endpoint significantly decreased with the pharmacogenetic method of WF dosing compared to the empirical WF dosing. The advantages of the pharmacogenetic method of WF dosing in terms of reduction of the number and risk of episodes of excessive hypocoagulation have been clarified. For the first time, the leveling of the influence of endo- and exogenous factors during the individualized WF dosing has been proven, as evidenced by the absence of a relationship between TTR, episodes of excessive hypocoagulation, and hemorrhagic complications with clinical and genetic factors in patients with AF on the background of anticoagulant therapy with WF with pharmacogenetic dosing, in contrast to groups of patients with empirical dosing. For the first time, it was found that the risk factors for the development of the cumulative end point, which includes episodes of excessive hypocoagulation and hemorrhagic complications in patients with AF using the pharmacogenetic method of WF dosing during a year of observation, are female gender and obesity in the absence of the influence of the VKORC1 gene mutation.

Practical significance of the obtained results. It is recommended that patients with AF should be assessed using the SAME-TT2R2 scale when selecting the dose of WF using empirical method for prediction of the unsatisfactory INR control ($TTR < 70\%$), however the SAME-TT2R2 scale for this purpose should be considered impractical in case of pharmacogenetic WF dosing method. It is proposed in clinical practice to take into account the concomitant use of amiodarone, which increases the risk by 1.83 times and to determine the polymorphism of the VKORC1 gene, which increases the risk by 2.14 times, for the purpose of predicting episodes of excessive hypocoagulation ($INR > 4$) when

selecting the dose of WF using an empirical method. It is proposed to determine the polymorphism of the VKORC1 gene in patients with AF when selecting the dose of WF using the empirical method to predict the risk of developing hemorrhagic complications, which increases by 2.14 times in the presence of a mutant allele.

The expediency of the pharmacogenetic WF dosing method in patients with AF under conditions of dynamic long-term observation in the anticoagulation monitoring office with the determination of indicators of platelet and coagulation hemostasis in order to reduce episodes of excessive hypocoagulation and the risk of bleeding was substantiated and introduced into clinical practice.

Publications: Based on the dissertation materials, 14 scientific works were published, including 7 articles (4 articles were published in specialized Ukrainian journals of category A and those indexed in the "Web of Science" database) and 7 report abstracts. Eight works are without co-authors.

Key words: *arrhythmias, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin, pharmacogenetics, polymorphism, genes, prediction, risk, hemorrhagic complications.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskyi, Y. M. (2021). Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Запорізький медичний журнал*, 23(4), 476–479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002> (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

2. Колесник, М. Ю., & Михайловський, Я. М. (2022). Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*, 24(4(133)), 390–395. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.256945> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

3. Михайловський, Я. М. (2022). Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь. *Патологія*, 19(1), 12–17. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252662>

4. Колесник М. Ю., Михайловський Я. М. (2022) Стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих із фібриляцією передсердь залежно від способу визначення дози варфарину. *Запорізький медичний журнал*, 24 (6 (135)), 647–651. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.6.263895> (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

5. Михайловський Я. М. (2020) Розповсюдженість поліморфізму генів VKORC1, CYP2C9 ТА CYP4F2 серед мешканців Запорізького регіону. *Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення* : зб. тез за матеріалами наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів, присвяч. Дню науки (22 трав. 2020 р., м. Харків). 25.

6. Mykhailovskyi Y. M. (2020) Warfarin therapeutic dose dependence on CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors* (26-28 November 2020, Lublin). 220.

7. Михайловський Я. М. (2021). Взаємозв'язок поліморфізмів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 з розвитком надмірної гіпокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином протягом року. *ВІМСО-2021*: зб. тез за матеріалами VIII Міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (6-9 квіт. 2021 р, м. Чернівці). 106.

8. Михайловський Я. М. (2021). Частота виникнення геморагічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози варфарину традиційним та фармакогенетичним методом. *XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України* : зб. тез за матеріалами конгресу (12-14 квіт. 2021 р., м. Тернопіль). 16.

9. Михайловський Я. М. (2021). Вплив клінічних та генетичних чинників на розвиток надмірної гіпокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином. *Актуальні питання сучасної медицини* : зб. тез за матеріалами XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих науковців та фахівців (22-23 квіт. 2021 р., м. Харків). 105–106.

10. Михайловський Я. М. (2022). Прогностичне значення індексу SAME-TT2R2 при прийомі варфарину у хворих з фібриляцією передсердь в умовах антикоагулянтного кабінету. *Актуальні питання сучасної медицини і*

фармації-2022 : матеріали 82-ї Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (17 трав. 2022 р., м. Запоріжжя). 28–29.

11. Колесник М. Ю., Михайловський Я. М. (2022) Прогностична здатність алгоритму Gage у хворих з фібриляцією передсердь. *Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (20-23 вер. 2022 р. м. Київ). 50. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

12. Колесник М. Ю., Камишний О. М., Михайловський Я. М. (2018). Взаємозв'язок поліморфізму генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 з розвитком геморагічних ускладнень при терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь: результати одноцентрового річного спостереження. *Український кардіологічний журнал*, 25(1), 54–59. <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/49> (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз, оформлення статті).

13. Колесник, М. Ю., & Михайловський, Я. М. (2019). Поширеність алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 серед жителів Запорізької області. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 12(1), 53–59. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.159128> (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

14. Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskyi, Y. M. (2021). The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study. *East European science journal*, 1(1), 37–43. <http://dSPACE.zsmu.edu.ua/handle/123456789/13659>

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень	22
Вступ	23
Розділ 1 Сучасні погляди на ведення хворих з фібриляцією передсердь (огляд літератури)	35
1.1 Поширеність, ускладнення, етіологічні фактори, електрофізіологічні механізми та особливості діагностики фібриляції передсердь	35
1.2 Сучасна тактика лікування хворих з фібриляцією передсердь, підходи до антикоагулянтної терапії	44
1.3 Особливості застосування варфарину та чинники, що впливають на його метаболізм	50
1.4 Можливості персоніфікованого підбору дози варфарину на основі результатів фармакогенетичного тестування у хворих з фібриляцією передсердь	57
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	62
2.1 Матеріали дослідження	62
2.2 Методи дослідження	73
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	82
Розділ 3 Частота розповсюдження алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 у мешканців міста Запоріжжя	84
Розділ 4 Оцінка ефективності та безпечності терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози емпіричним методом	91
4.1 Частота поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 та їх взаємозв'язок з добовою дозою варфарину у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози емпіричним методом	91
4.2 Взаємозв'язок клінічних та генетичних чинників зі	

стабільністю антикоагуляції та розвитком геморагічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози варфарину емпіричним методом	95
Розділ 5 Оцінка ефективності та безпечності терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози фармакогенетичним методом	103
5.1 Частота поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 та їх взаємозв'язок з добовою дозою варфарину у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози фармакогенетичним методом у порівнянні з емпіричним методом	103
5.2 Стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих з фібриляцією передсердь залежно від способу підбору дози варфарину	108
5.3 Взаємозв'язок клінічних та генетичних чинників зі стабільністю антикоагуляції та розвитком геморагічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози варфарину фармакогенетичним методом у порівнянні з емпіричним методом	111
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	118
Висновки	131
Практичні рекомендації	135
Список використаних джерел	136
Додаток А Акти впровадження	171
Додаток Б Список опублікованих праць за темою дисертації	193
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

АВК	– антагоністи вітаміну К
АГ	– артеріальна гіпертензія
АДФ	– аденозиндифосфат
ВФ	– варфарин
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЕКГ	– електрокардіограма
Ехо-КС	– ехокардіоскопія
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення
ПДВ	– початкова доза варфарину
ПОАК	– прямі оральні антикоагулянти
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
ТЕУ	– тромбоемболічні ускладнення
ТІА	– транзиторна ішемічна атака
ФП	– фібриляція передсердь
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
СІ	– довірчий інтервал
RR	– відносний ризик
TTR	– час знаходження міжнародного нормалізованого відношення в терапевтичному діапазоні
ESC	– Європейське кардіологічне товариство
EACTS	– Європейська асоціація кардіоторакальної хірургії

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширене в клінічній практиці порушення ритму серця, яке асоційовано зі збільшенням ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень, інсульту, серцевої недостатності, смертності від серцево-судинних подій, госпіталізацій, погіршенням якості життя, зниженням толерантності до фізичного навантаження та дисфункцією ЛШ. [1, 2, 3]. За даними міжнародної статистики поширеність ФП серед дорослого населення складає від 0,5-2,0% у осіб молодого та зрілого віку та сягає 10-15% – у людей похилого та старечого віку [4]. Стандарним компонентом лікування хворих з ФП є запобігання тромбоемболічним подіям шляхом застосування оральних антикоагулянтів, зокрема варфарину (ВФ) [5, 6, 7].

Ефективність ВФ при адекватному часі знаходження міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) в терапевтичному діапазоні (ТТР) співставна з такою при застосуванні прямих пероральних антикоагулянтів, що доведено в клінічних дослідженнях [8]. Згідно з рекомендаціями ESC найкращих результатів терапії ВФ можна досягти лише за умови постійного динамічного спостереження за хворими у спеціалізованих клініках та антикоагулянтних кабінетах [9].

При призначенні ВФ слід враховувати, що його терапевтична доза широко варіює під впливом різних чинників, до яких належать вік, стать, вага, дієта, прийом деяких медикаментів, наявність супутніх захворювань, активність ферментів метаболізму вітаміна К та біотрансформації ВФ [10, 11]. Важливий внесок у зміни терапевтичної дози ВФ здійснюють мутації генів, що кодують цитохроми СYP2C9, а саме поліморфізми СYP2C9*2 та СYP2C9*3, СYP4F2, а

також субодиницю 1 епоксидредуктази вітаміну К VKORC1 [12, 13, 14]. У зв'язку з цим розрахунок дози ВФ вимагає індивідуального підходу.

Перспективним інструментом персоналізованої медицини є фармакогенетика, яка вивчає генетично детерміновані реакції окремих осіб на лікарські засоби [15], зазвичай з вузьким терапевтичним діапазоном та значною вираженістю небажаних побічних ефектів, до яких належить і ВФ [16, 17, 18]. З метою вдосконалення менеджменту хворих з ФП, що приймають ВФ, в усьому світі активно проводяться дослідження поширеності генотипів CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 серед різних популяцій. Отримані дані свідчать про значне варіювання алельних варіантів залежно від расової та територіально-географічної приналежності пацієнтів [19, 20, 21]. У Запорізькій області поширеність зазначених поліморфізмів генів не встановлена, що потребує проведення подальших досліджень.

Наявні літературні дані свідчать про переваги персоніфікованого підбору дози ВФ з використанням фармакогенетичного тестування [22, 23, 24, 25], проте потребують уточнення взаємоз'язок поліморфізмів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 з ризиком розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції, геморагічних ускладнень та TTR. Існує недостатня кількість наукових даних щодо ролі поліморфізмів гена CYP4F2 у режимі дозування ВФ та визначення його потенційних ускладнень [26]. Зв'язок епізодів надмірної гіпокоагуляції з генетичними поліморфізмами досліджено переважно у ініціальний період терапії, тоді як при довготривалому лікуванні вивчений недостатньо.

На сьогодні дискусійним є вплив стану різних ланок системи тромбоцитарного та плазмового гемостазу у хворих з ФП на результати антикоагулянтної терапії ВФ [27, 28, 29]. Відомо, що гіперкоагуляція при ФП має різні механізми, які включають у себе всі складові тріади Вірхова: сповільнення кровотоку, перевага протромботичних процесів над

антитромботичними та аномалії судинної стінки [30]. Важлива роль в цьому процесі належить активації тромбоцитів [31, 32, 33]. Внаслідок гіперреактивності тромбоцитів при ФП часто присутня гіперагрегація [34]. В свою чергу підвищені значення індукованої агрегації тромбоцитів асоційовані зі зростанням частоти несприятливих наслідків, зокрема після перенесеного ішемічного інсульту [35].

Широковживаним маркером тромботичних процесів є D-димер [36]. У клінічній практиці визначення рівня D-димера найчастіше використовується для виключення тромбоемболії легеневої артерії та розшарування аорти. Проте D-димер може бути також клінічно значущим біомаркером для оцінки ризику інсульту, смертності та великих кровотеч у хворих з ФП, що було показано в дослідженнях RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 [27, 28, 29]. Стандартним пороговим значенням є концентрація D-димера 500 нг/мл. Для підвищення специфічності у хворих старшого віку з легеневою емболією застосовується корекція за віком: (вік пацієнта \times 10) нг/мл для пацієнтів старше 50 років [37]. Ряд досліджень показав, що при ФП обидва підходи дозволяють ефективно виключити наявність тромбу у лівому передсерді [38, 39]. Згідно з метааналізом 2021 р., що включав 4380 пацієнтів, оптимальною точкою поділу з чутливістю 68% та специфічністю 73% була концентрація D-димера на рівні 390 нг/мл з позитивним та негативним прогностичним значенням 21,8% та 95,4% відповідно [40]. Зв'язок стану агрегації тромбоцитів та рівня D-димера з методом підбору дози ВФ на сьогодні вивчено недостатньо.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення клінічних особливостей, показників плазмового, тромбоцитарного гемостазу та поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих з ФП з метою персоналізованого підходу до застосування ВФ з використанням

фармакогенетического тестування в умовах антикоагулянтного кабінету, що обґрунтовує доцільність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження виконано в рамках міжкафедрального наукового дослідження Запорізького державного медичного університету «Коморбідні стани, серцево-судинні та онкологічні захворювання в загальноклінічній практиці: розробка сучасних діагностичних та лікувальних заходів» (№ державної реєстрації 0120U101587). Автор є співвиконавцем роботи. Дисертантом проведено підбір, клініко-інструментальне, лабораторне обстеження, динамічне спостереження за хворими з ФП, оцінка ефективності та безпечності лікування.

Мета дослідження: прогнозування безпечності та оптимізація антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь шляхом дослідження клінічних особливостей, показників плазмового, тромбоцитарного гемостазу та персоналізованого підбору дози ВФ з урахуванням поліморфізму генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту розповсюдження алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 у мешканців міста Запоріжжя та порівняти їх поширеність з іншими територіальними та етнічними групами.

2. Виявити частоту поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 та встановити їх взаємозв'язок з добовою дозою ВФ у хворих з ФП при підборі дози емпіричним методом.

3. Дослідити взаємозв'язок клінічних та генетичних чинників зі стабільністю антикоагуляції та розвитком геморагічних ускладнень у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом.

4. Визначити частоту поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у

хворих з ФП при підборі дози фармакогенетичним методом та порівняти точність ініціальної дози ВФ у хворих основної та контрольної груп.

5. Оцінити стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих з ФП залежно від способу підбору дози ВФ.

6. Порівняти ефективність та безпечність терапії ВФ у хворих з ФП протягом року в умовах антикоагулянтного кабінету при підборі дози емпіричним і фармакогенетичним методом та виділити чинники, що підвищують ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Об'єкт дослідження: фібриляція передсердь.

Предмет дослідження: клінічні особливості, поліморфізми генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1, стан плазмового та тромбоцитарного гемостазу, геморагічні ускладнення, епізоди надмірної гіпокоагуляції, час знаходження МНВ в терапевтичному діапазоні, прогнозування, безпечність та індивідуалізація антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Методи дослідження: клінічні – збір анамнезу, фізикальне обстеження, заповнення індивідуальних карт спостереження пацієнтів, оцінка ризику тромбоемболічних подій за шкалою CHA₂DS₂-VASC та ризику кровотеч за шкалою HAS-BLED, оцінка вираженості симптомів за шкалою EHRA, оцінка вірогідності досягнення оптимальної антикоагуляції за шкалою SAME-TT2R2; біохімічні – для дослідження рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності, глюкози, швидкості клубочкової фільтрації, функціонального стану печінки; медико-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція) – для визначення поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1; коагулологічні – протромбіновий час, протромбновий індекс, МНВ, визначення вмісту фібриногену, D-димера; агрегатометрія – для оцінки часу, ступеня та швидкості індукованої агрегації тромбоцитів із додаванням аденозиндифосфату (АДФ) та адреналіну; інструментальні: трансторакальна

ехокардіографія – для оцінки структурно-функціонального стану серця, добове моніторування електрокардіограми (ЕКГ) – для верифікації діагнозу ФП; статистичні – параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок абсолютної та відносної помилок прогнозу, відносного ризику.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше за результатами одномоментного поперечного дослідження встановлено, що у Запорізькому регіоні найбільш розповсюдженими є поліморфізми генів CYP4F2 (C/C – 56,0%, C/T – 35,3%, T/T – 8,7%) і VKORC1 (G/G – 38,0%, G/A – 50,0%, A/A – 12,0%), тоді як поширеність поліморфізмів CYP2C9*2 (C/C – 77,3%, C/T – 22,7%, T/T – 0%) і CYP2C9*3 (A/A – 88,7%, A/C – 10,7%, C/C – 0,6%) значно менша; уточнено, що такий розподіл генотипів є співставним із європейською та загальноукраїнською популяціями.

Розширено наукові дані щодо частоти поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих з ФП. Уточнено різницю в добовій дозі ВФ залежно від генотипів. Виявлено, що при емпіричному методі підбору у хворих з ФП наявність алеля А гена VKORC1 вірогідно збільшує ймовірність дози ВФ менше 5 мг у 7,00 разів (СІ 1,98 – 24,72; $p < 0,05$), тоді як мутантний алель Т гена CYP4F2 збільшує ймовірність дози ВФ більше, ніж медіана, у 6,26 рази (СІ 1,58 – 24,78; $p < 0,05$). При цьому внеску алельних поліморфізмів гена CYP2C9 у дозування ВФ не встановлено.

Доповнено наукові дані щодо взаємозв'язку клінічних та генетичних чинників зі стабільністю антикоагуляції та розвитком геморагічних ускладнень у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом. Виявлено, що у хворих з ФП при емпіричному підборі дози ВФ спостерігається збільшення частоти реєстрації значення TTR < 70% як критерія нестабільності антикоагуляції ($\chi^2 = 2,35$; $p < 0,05$) в підгрупі з балом за шкалою SAMe-TT2R2 ≥ 2 . Встановлено, що достовірно підвищує частоту розвитку надмірної гіпокоагуляції носійство поліморфного

алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 4,57$; RR = 2,14; CI 1,06 – 4,69; $p < 0,05$) та прийом аміодарону ($\chi^2 = 3,13$; RR = 1,83; CI 1,01 – 3,35; $p < 0,05$). Уточнено, що геморагічні ускладнення достовірно частіше розвиваються за наявності мутантного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 4,78$; RR = 2,14; CI 1,08 – 4,25; $p < 0,05$), при цьому не виявлено зв'язку між частотою кровотеч та поліморфізмами інших генів і клінічними чинниками. Вперше встановлено, що достовірний вплив на розвиток кумулятивної кінцевої точки при емпіричному підборі дози ВФ чинить поліморфізм гена VKORC1 ($\chi^2 = 8,74$; $p < 0,05$): наявність мутантного алеля А збільшує ризик її виникнення у 1,87 рази (CI 1,16 – 3,07; $p < 0,05$).

Підтверджено валідність фармакогенетичного підбору дози ВФ у пацієнтів з ФП, про що свідчить співставність медіан та прямий кореляційний зв'язок між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ ($r = +0,57$; $p < 0,05$). При цьому точність алгоритму Gage та співавт. знижується для пацієнтів, що потребують високої щоденної дози ВФ. Доведено, що у хворих основної групи терапевтична доза ВФ достовірно менше відрізняється від ініціальної дози, про що свідчить менші абсолютна та відносна помилки прогнозу у порівнянні з контрольною групою ($1,05 \pm 0,14$ мг проти $1,51 \pm 0,14$ мг та $20,62 \pm 2,87$ % проти $33,78 \pm 3,85$ % відповідно; $p < 0,05$).

Вперше оцінено стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих з ФП залежно від способу підбору дози ВФ та встановлено, що в групі фармакогенетичного методу підбору достовірно нижчі ступінь (на 24,00 %), час (на 3 хв 16 с), швидкість за 30 с (на 19,50 %/хв) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та спостерігається зменшення частки хворих з підвищеним рівнем D-димера порівняно з групою традиційного підбору дози.

Вперше виявлено, що у хворих з ФП та фармакогенетичним методом підбору дози ВФ достовірно зменшується частота та ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки ($\chi^2 = 7,01$; RR = 0,60; CI 0,40 – 0,90; $p < 0,05$) у

порівнянні з емпіричним підбором дози ВФ, при цьому групи були співставні за показником TTR. Уточнено переваги фармакогенетичного методу підбору дози ВФ щодо зменшення кількості та ризику виникнення епізодів надмірної гіпокоагуляції ($\chi^2 = 5,11$; RR = 0,50; CI 0,27 – 0,94; $p < 0,05$) та кровотеч ($\chi^2 = 9,57$; RR = 0,41; CI 0,22 – 0,77; $p < 0,05$).

Вперше доведено нівелювання впливу ендо- та екзогенних чинників при індивідуалізованому підборі дози ВФ, про що свідчить відсутність взаємозв'язку TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень з клінічними та генетичними факторами у хворих з ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному підборі на відміну від групи хворих з емпіричним підбором дози. Вперше виявлено, що факторами ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки, яка включає епізоди надмірної гіпокоагуляції та геморагічні ускладнення, у хворих з ФП при фармакогенетичному методі підбору дози ВФ протягом року спостереження є жіноча стать та ожиріння за відсутності впливу мутації гена VKORC1.

Практичне значення одержаних результатів

Рекомендовано у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом для прогнозування незадовільного контролю МНВ (TTR < 70%) проводити оцінювання за шкалою SAMe-TT2R2, тоді як при підборі дози ВФ фармакогенетичним методом застосування шкали SAMe-TT2R2 з цією метою вважати недоцільним.

Запропоновано для використання у клінічній практиці з метою прогнозування епізодів надмірної гіпокоагуляції (МНВ > 4) при підборі дози ВФ емпіричним методом враховувати супутній прийом аміодарону, який підвищує ризик у 1,83 рази, та визначати поліморфізм гена VKORC1, який підвищує ризик у 2,14 рази. Запропоновано у хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом для прогнозування ризику розвитку геморагічних

ускладнень визначати поліморфізм гена VKORC1, при наявності мутантного алеля якого ризик збільшується у 2,14 рази.

Обґрунтовано доцільність та впроваджено в клінічну практику спосіб фармакогенетичного підбору дози ВФ у хворих з ФП в умовах динамічного довготривалого спостереження в антикоагулянтному кабінеті з визначенням показників тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу з метою зменшення епізодів надмірної гіпокоагуляції та ризику розвитку кровототеч.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічного відділення та відділення мультимодальної патології ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кардіологічного та терапевтичного відділень КНП «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, амбулаторії ЗПСМ №2 та №6 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» Запорізької міської ради, кардіологічного відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харків, відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» Тернопільської міської ради, відділення сімейної медицини КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці, амбулаторії сімейної медицини №1 КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №3» Полтавської міської ради, амбулаторії КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» Полтавської міської ради.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедри терапії, кардіології та неврології ФПО, кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, кафедри внутрішніх хвороб 2, кафедри внутрішніх хвороб 3, кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини № 3 та

ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення літературних даних. Сумісно з керівником розроблено тему, мету та завдання, погоджено дизайн дослідження. Дисертант самостійно виконав набір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, забір крові для біохімічних та імуноферментних досліджень, що проводились на базі Клініко-діагностичної лабораторії Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМУ та Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ при безпосередній участі автора. Здобувач власноруч сформував, проаналізував та статистично опрацював базу результатів дослідження, інтерпретував їх, написав всі розділи дисертації, сформулював основні висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно написані та підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, виконані доповіді про результати дослідження. Дисертантом не використовувались ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій.

Апробація результатів дисертації

Результати дисертаційного дослідження висвітлені на науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки (м. Харків, 22 травня 2020 р.), 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors (Lublin, 26-28 November 2020), VIII Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «ВІМСО-2021» (м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р.), XXV Міжнародному

медичному конгресі студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.), XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації-2021» (м. Запоріжжя, 15-16 квітня 2021 р.), 82-ій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2022» (м. Запоріжжя, 17 травня 2022 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 р.), XXIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 20-23 вересня, 2022 р.), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 15-16 грудня 2022 р.), XIX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр терапії, кардіології та неврології ФПО, внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, внутрішніх хвороб 2 та внутрішніх хвороб 3, загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 21 квітня 2023 року.

Публікації

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 14 наукових праць, з них 7 статей, з яких 4 – у фахових виданнях України категорії А та журналах, що включені до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 7 тез доповідей, 8 робіт – без співавторів.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 198 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 204 джерела (19 кирилицею і 185 латиною) та додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями і 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

1.1 Поширеність, ускладнення, етіологічні фактори, електрофізіологічні механізми та особливості діагностики фібриляції передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширене порушення ритму серця, яке збільшує ризик розвитку периферичної тромбоемболії, інсульту, серцевої недостатності (СН), загальної та кардіоваскулярної смертності та значно знижує якість життя [5, 41, 42, 43, 44]. За даними Global Burden of Disease на ФП страждає до 33,5 млн осіб, а у ряді країн вона вражає 2,5–3,5% населення [45]. Поширеність ФП варіює серед різних вікових груп і подвоюється на кожне десятиліття. Так, у людей у віці 40-50 років ФП зустрічається у 0,5% населення, 50-60 років – у 1%, 60-70 років – у 4%, 70-80 років – у 8%, 90 років і старше – у 14% [46]. Виявлено, що до 75 років ФП частіше зустрічається у чоловіків, а після 75 років 60% хворих з ФП складають жінки [4].

За даними популяційного дослідження, проведеного українськими вченими, встановлено, що поширеність ФП в міській популяції України становить 0,9% серед чоловіків та 1,0% серед жінок. Але при аналізі медичної документації та ЕКГ виявлено, що цей показник значно більший і сягає 2,5%. Виявлено, що розповсюдженість ФП в міській популяції в два рази більше, ніж у сільській (1,2 і 0,6% відповідно, $p < 0,05$) [47].

ФП має тенденцію до прогресування під впливом основного захворювання та серцевого ремоделювання, спричиненого самою аритмією [48].

На сьогодні досягнуті успіхи у розумінні механізмів виникнення та обтяження перебігу ФП – від безсимптомних проявів до високої градації за шкалою симптомів. Розуміння патофізіологічних механізмів може дозволити розробити тактику щодо уповільнення прогресування ФП. Дослідження гістологічних, а також електрофізіологічних аспектів ФП привели до її кращого розуміння, поліпшенню терапевтичних можливостей та підвищенню якості життя пацієнтів [49]. Незважаючи на це смертність у пацієнтів з ФП залишається на високому рівні та майже в 2 рази перевищує цей показник у осіб з синусовим ритмом [50, 51].

Несприятливий прогноз пацієнтів з ФП пов'язаний з підвищенням ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), насамперед мозкових судин, судин нижніх кінцівок, мезентеріальних і ниркових артерій [7, 30]. За даними Фремінгемського дослідження, у хворих з неклапанною ФП частота розвитку інсульту в 5 разів вище, ніж серед осіб без ФП [52]. З віком ризик виникнення кардіоемболічного інсульту на тлі ФП зростає з 2% на рік у віковій групі 50 - 59 років до майже 14% на рік серед осіб, старше 80 років [53, 54]. Інсульти при ФП часто перебігає важко і призводить до стійкої інвалідизації та смертності населення. Дослідження свідчать про те, що безсимптомні емболії можуть сприяти погіршенню когнітивної функції у хворих з ФП навіть за відсутності явного інсульту [55].

За даними мета-аналізу багатоцентрових досліджень, основними факторами ризику розвитку ТЕУ в осіб з ФП є артеріальна гіпертензія (АГ), хронічна серцева недостатність (ХСН), цукровий діабет (ЦД), вік понад 75 років, перенесений в анамнезі інсульти, а також зловживання алкоголем і гормонозамісна терапія у жінок [56, 57]. Наявність деяких вад клапанів серця (наприклад, мітрального стенозу або протезованого клапану серця) також підвищує ризик розвитку інсульту. До інших факторів ризику відносять

перенесений інфаркт міокарда, наявність атеросклеротичної бляшки в аорті та патологія периферичних судин [58 , 59].

У ряді епідеміологічних досліджень виявлено, що ускладнення, обумовлені ФП, частіше розвиваються у жінок [60]. Так, ризик розвитку ішемічного інсульту у них вище в 4,6 рази, а смертність у 2,5 рази, ніж у чоловіків. Цей факт пояснюють як статевими відмінностями гормональних та імунологічних факторів, так і особливостями фармакодинаміки та фармакокінетики лікарських препаратів у жінок і чоловіків.

Захворювання, що асоціюються з ФП, є не тільки етіологічними факторами, а й маркерами загального серцево-судинного ризику та/або ураження серця [61]. Артеріальна гіпертензія – це фактор ризику розвитку вперше діагностованої ФП та її ускладнень [62]. СН може бути наслідком ФП і причиною аритмії через збільшення тиску в передсердях і перевантаження об'ємом, вторинної дисфункції клапанів і хронічної стимуляції нейрогуморальних систем [41, 63].

На ішемічну хворобу серця страждають приблизно 20% хворих з ФП [64]. Порушення функції щитоподібної залози може бути причиною ФП, при цьому субклінічна тиреоїдна дисфункція також може мати внесок у розвиток аритмії [65]. Ожиріння спостерігається у 25% хворих на ФП [66], ЦД – у 20%, хронічна хвороба нирок (ХХН) – у 10-15% пацієнтів з ФП [67]. Хронічне обструктивне захворювання легень досить часто асоційовано з ФП, проте воно не є специфічним фактором, а пов'язане з підвищенням серцево-судинного ризику в цілому [68]. Апноє уві сні, особливо коморбідне з АГ, ЦД та структурною патологією серця, може бути патогенетичним фактором ФП, оскільки викликає збільшення тиску і розміру передсердь та зміни вегетативної нервової системи [69].

Ураження клапанів серця виявляють приблизно у 30% пацієнтів з ФП [70]. ФП може бути пов'язана з дилатацією лівого передсердя (ЛП) як ранній прояв мітрального стенозу і/або регургітації. ФП розвивається також на більш пізніх стадіях вад аортального клапана. У епідеміологічних дослідженнях дефект міжпередсердної перетинки асоціювався з розвитком ФП у 10-15% хворих [71]. У осіб молодого віку до підвищеного ризику розвитку ФП часто призводять кардіоміопатії, в тому числі первинні захворювання провідної системи серця. Серед пацієнтів з ФП поширеність кардіоміопатій становить до 10%, хоча у загальній популяції вони є досить рідкісними [72, 73]. У частини пацієнтів з ФП без супутньої патології наявні мутації, для яких встановлений взаємозв'язок з «електричними» кардіоміопатіями. ФП, що розвивається в молодому віці, характеризується спадковою схильністю [74]. Надшлуночкові аритмії, включаючи ФП, можуть спостерігатися при синдромах короткого і подовженого інтервалу QT і синдромі Бругада [75, 76].

Будь-які органічні захворювання серця викликають прогресуюче структурне ремоделювання шлуночків і передсердь, що характеризується проліферацією і диференціюванням фібробластів в міофібробласти, підвищеним відкладенням сполучної тканини і фіброзом [77]. Структурне ремоделювання призводить до електричної дисоціації м'язових пучків і неоднорідності проведення імпульсу, які сприяють розвитку та збереженню ФП. Цей електроанатомічний субстрат викликає появу множинних невеликих вогнищ циркуляції збудження, які стабілізують аритмію [78]. Сама по собі ФП сприяє подальшому ремоделюванню, яке включає заміну позаклітинного матриксу інтерстиціальним фіброзом, запаленням, відкладенням амілоїду, змінами міоцитів. Спостерігається апоптоз, некроз, гіпертрофія, порушення диференціювання, накопичення субстрату в клітинах (гемохроатоз, глікогеноз), зміни мікросудин, ремоделювання ендокарда (ендоміокардіальний фіброз) [79].

Провідною електрофізіологічною причиною розвитку ФП є критичне збільшення м'язової маси, дилатація передсердь (частіше лівого) та підвищення внутрішньопередсердного тиску, порушення збудливості внаслідок асинхронізму рефрактерності окремих зон міокарда передсердь та виникнення передсердних і міжпередсердних блокад [49].

До однієї із провідних гіпотез розвитку і збереження ФП належить припущення щодо вогнищевих механізмів, таких як тригерна активність і повторна циркуляція збудження (re-entry) [80]. Достеменно відомо, що значну роль у виникненні і підтримці ектопічних передсердних ритмів, зокрема ФП, відіграють легеневі вени, тканина яких характеризується більш коротким рефрактерним періодом, а також швидкими змінами орієнтації міофібрил. Відповідно до іншої гіпотези ФП виникає внаслідок хаотичного проведення безлічі незалежних дрібних хвиль. Якщо число таких хвиль не знижується до критичного рівня, то аритмія зберігається. У більшості хворих з пароксизмальною ФП вдається виявити локальні джерела аритмії, в той час як у пацієнтів з персистою або постійною ФП подібні спроби часто виявляються безуспішними [81, 82].

При ФП спостерігаються зміни електрофізіологічних властивостей та механічної функції передсердь [83]. Зміни скорочувальної здатності передсердь зберігаються протягом декількох днів, навіть після відновлення синусового ритму. До основних клітинних механізмів порушення скоротливості міокарда належать зниження трансмембранного потоку іонів кальцію в клітини, порушення виділення іонів кальцію з внутрішньоклітинних депо і енергетичного обміну в міофібрилах [49].

ФП має тенденцію до прогресування від пароксизмальної (проходить самостійно зазвичай протягом 48 год) до персистою (самостійно не проходить або потрібна кардіоверсія), тривалої персистою (зберігається

більше 1 року) і в кінцевому випадку постійної форми. Вперше виявлена ФП може бути першим нападом аритмії або проявом постійної форми ФП [5].

Діагностують ФП на підставі наступних критеріїв: нерегулярні інтервали RR; відсутність зубців Р на ЕКГ; у деяких відведеннях, найчастіше V1, іноді визначається електрична активність передсердь у вигляді f-хвиль. Інтервал між двома збудженнями передсердь найчастіше варіабельний і зазвичай становить близько 300 за хвилину [80].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, які були підготовлені спільно з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (ESC / EACTS 2020), за ФП вважається епізод нерегулярного ритму за відсутності зубців Р, зареєстрований за допомогою на 12-канальній ЕКГ, тривалістю 30 секунд і більше [5]. Чим довше проводиться моніторування ЕКГ, тим вища ймовірність виявлення ФП, що стало підґрунтям щодо обговорення оптимальної тривалості моніторингу ЕКГ у пацієнтів, які перенесли інсульт. Так, у поточних Європейських рекомендаціях з діагностики та лікування ФП для пацієнтів, які перенесли інсульт, зазначена 72-годинна тривалість моніторування ЕКГ [84]. Проте такий моніторинг часто не проводиться в реальній клінічній практиці, що пов'язано з дефіцитом матеріально-технічної бази. Тривалість моніторування слід визначати з урахуванням важливості встановлення діагнозу та його впливу на тактику лікування. До факторів, які можуть бути підставою до продовження моніторингу понад 72 год., належать наступні: клінічні характеристики (вік ≥ 75 років; інші серцево-судинні фактори ризику, особливо серцева недостатність і артеріальна гіпертензія); ознаки передсердної кардіоміопатії (передньозадній розмір лівого передсердя > 46 мм; більше ≥ 480 суправентрикулярних екстрасистол за 24 год; передсердна тахікардія ≥ 20 циклів); біомаркери (мозковий натрійуретичний пептид (BNP) > 100 пг/мл; N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону (NT-proBNP) > 400

пг/мл); етіологічний фактор інсульту (артеріальна емболія; криптогенний інсульт; інше захворювання серця крім ФП) [42].

Трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) входить до стандартного плану обстеження хворих з ФП, оскільки дозволяє визначити оптимальну тактику лікування, виявити структурні ураження шлуночків, клапанів і передсердь, а також вроджені вади серця [5, 85]. Проте для виключення наявності тромбу у вушку ЛП необхідно застосовувати черезстравохідної ЕхоКГ, хоча використання цього методу має обмеження у невідкладних ситуаціях [86]. Проби з фізичним навантаженням обґрунтовані у пацієнтів з симптомами або факторами ризику коронарної хвороби серця. При збереженні дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і/або наявності ознак ішемії міокарда пацієнти є кандидатами на коронарну ангіографію. Окрім того у хворих з ФП слід визначати функцію щитоподібної залози (сироватковий рівень тиреотропного гормону).

Сучасні підходи до діагностики та ведення хворих з ФП детально описані у відповідних рекомендаціях ESC / EACTS та опубліковані в 2020 р. [5]. У цих рекомендаціях містяться важливі нововведення, зокрема пропонується використовувати структуровану схему обстеження пацієнтів (4S-AF), що передбачає аналіз 4 доменів (рис. 1.1): ризик інсульту, вираженість симптомів, тяжкість навантаження ФП і субстрат ФП [87].

Оцінка зазначених факторів, у тому числі з використанням спеціальних шкал, таких як CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, EHRA, 2MACE тощо, має прогностичне значення та допомагає вибрати оптимальне лікування, мета якого – не лише забезпечити адекватний контроль симптомів та покращити якість життя, а й попередити несприятливі клінічні наслідки, зокрема смерть. Так, модифікована шкала mEHRA повинна використовуватися для вибору лікування, орієнтованого на вираженість симптоматики при ФП, а також динамічного спостереження за перебігом захворювання [88].

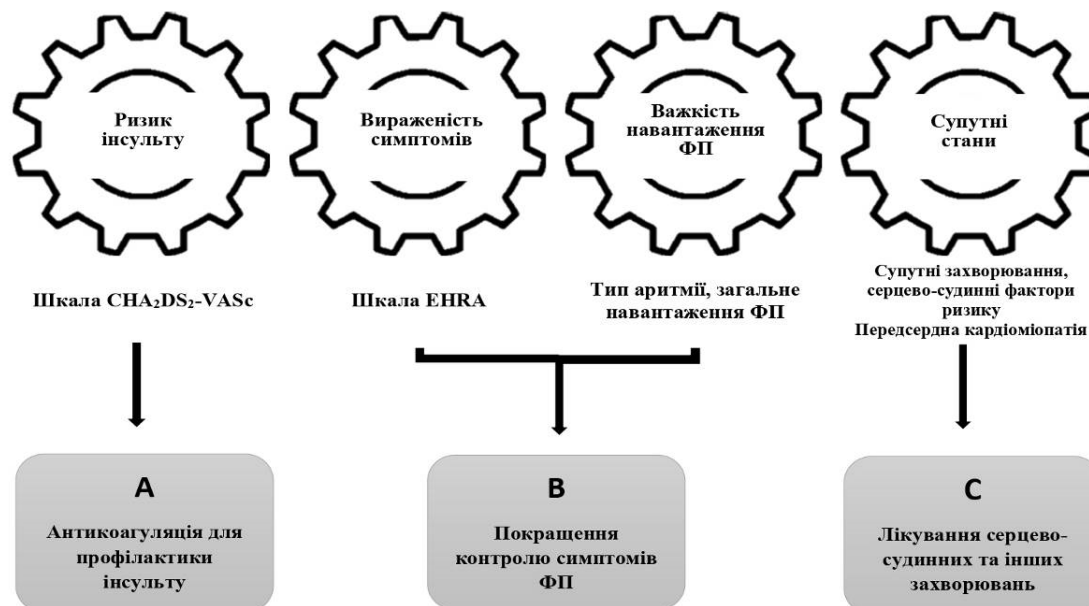


Рис. 1.1 Схема структурованого обстеження хворих з ФП (4S-AF) [87].

Ідентифікація клінічних факторів ризику інсульту стала підставою для розробки різних схем оцінки ризику його розвитку. У клінічній практиці з цією метою найчастіше використовується шкала CHA₂DS₂-VASc (застійна СН, АГ, вік ≥ 75 років (вдвічі), ЦД, інсульт (вдвічі), судинне захворювання, вік 65-74 років і жіноча стать) [89]. При застосуванні цієї схеми 2 бали присвоюються за наявності інсульту і ТІА в анамнезі особам віком ≥ 75 років, а по 1 балу – за наявності АГ, ЦД, СН, судинних захворювань (інфаркт міокарда, бляшка в аорті і захворювання периферичних артерій), особам віком 65-74 роки і жіночої статі. Таким чином, запропонована схема передбачає аналіз додаткових факторів ризику інсульту, які можуть вплинути на рішення про призначення антикоагулянтної терапії, проте не враховує лабораторні дані, які можуть

асоціюватися з патогенезом тромбоутворення, клінічними наслідками та ефектами лікування.

Тому в останні роки значну увагу у дослідників викликає вивчення ролі різних біомаркерів, насамперед ушкодження міокарда (тропонін), дисфункції серця (натрійуретичні пептиди), фіброзу міокарда (галектин-3), порушення функції нирок (креатинін, цистатин С), запалення (С-реактивний білок, цитокіни) та активності коагуляції (D-димер) [90]. Застосування деяких нових шкал, що включають вищезначені біомаркери, дозволяє покращити точність передбачення ризику інсульту у пацієнтів з ФП, хоча практичне значення їх можливих переваг перед загальноприйнятою шкалою CHA₂DS₂-VASc поки що не доведено, у тому числі через необхідність додаткових витрат на визначення біомаркерів [91].

Для оцінки ризику розвитку кровотеч перед призначенням пероральних антикоагулянтів пацієнтам із ФП використовують шкалу HAS-BLED. Ця шкала зберігає своє значення, незважаючи на появу нових індексів, які враховують не лише клінічні та демографічні показники, а й рівні лабораторних біомаркерів [92, 93]. Оцінка ризику геморагічних ускладнень при ФП в першу чергу необхідна для ідентифікації пацієнтів, які потребують більш ретельного спостереження при призначенні антикоагулянтної терапії та модифікації факторів ризику. У клінічному дослідженні було виявлено значне (у 3,5 рази) збільшення ризику великої кровотечі протягом найближчих 3 місяців у пацієнтів, у яких спостерігалася зміна індексу за шкалою HAS-BLED [94]. У сучасних настановах відновлена та підкреслена важливість використання шкали HAS-BLED, яку визнано найбільш корисною для лікарів-практиків в оцінці ризику кровотеч.

Таким чином, фібриляція передсердь – найбільш поширене в клінічній практиці порушення ритму серця, яке асоційовано зі збільшенням ризику

розвитку тромбоемболічних ускладнень та смертності від серцево-судинних подій. ФП має схильність до прогресування внаслідок структурних та електрофізіологічних змін міокарда, обумовлених самою аритмією та супутніми захворюваннями. На сьогодні досягнуті значні успіхи у діагностиці та лікуванні ФП, проте потребують подальшого удосконалення стратегії щодо ведення цих пацієнтів з метою запобігання ризику розвитку ускладнень, насамперед призначення адекватної антикоагулянтної терапії.

1.2 Сучасна тактика лікування хворих з фібриляцією передсердь, підходи до антикоагулянтної терапії

Лікування ФП спрямоване на поліпшення прогнозу пацієнтів, головним чином за рахунок профілактики ТЕУ за допомогою антикоагулянтної терапії та корекції супутньої серцево-судинної патології, а також редукцію симптоматики шляхом контролю ритму або частоти серцевих скорочень. Незважаючи на доведену ефективність ряду структурованих алгоритмів лікування ФП, необхідні подальші дослідження з метою оптимізації тактики ведення пацієнтів.

Відповідно до рекомендацій ESC / EACTS 2020 концепція лікування пацієнтів з ФП передбачає підхід ABC [5], що включає три обов'язкові компоненти. Перший з них (A – anticoagulation / avoid stroke) – призначення антикоагулянтної терапії при підвищеному ризику тромбоемболічних ускладнень. Другий компонент (B – better symptom control) – ретельний контроль симптомів аритмії. При цьому стратегії контролю ритму і частоти скорочень шлуночків є рівнозначними. Третій компонент (C – comorbidities / cardiovascular risk factor management) – контроль супутніх захворювань та факторів ризику [59]. Цей алгоритм значно спрощує комплексну тактику менеджменту пацієнтів з ФП на різних рівнях надання медичної допомоги в

системі охорони здоров'я. Окрім того доведено, що у хворих з ФП використання цього алгоритму дозволяло достовірно знизити частоту розвитку комбінованої кінцевої точки («епізод тромбоемболії, гострий коронарний синдром або смерть від серцево-судинних причин»), загальної смертності та смертності від серцево-судинних [6].

A – Антикоагулянтна терапія / Профілактика інсульту

Перед початком призначення антитромботичної терапії необхідно визначити ступінь ризику ТЕУ у хворого з ФП за шкалою CHA₂DS₂-VASc, який залежить від сукупності обтяжливих факторів, а також ризик розвитку геморагічних ускладнень за шкалою HAS-BLED [93, 95]. Застосування антикоагулянтів необхідне, якщо значення індексу за шкалою CHA₂DS₂-VASc становить принаймні 2 у чоловіків та 3 у жінок. Це означає, що пероральні антикоагулянти слід призначати всім хворим з ФП (незалежно від статі), які досягли віку 75 років, і пацієнтам у віці 65-74 за наявності хоча б одного додаткового фактора ризику інсульту, наприклад, АГ або ЦД, тоді як у молодому віці підставою для антикоагуляції є наявність щонайменш двох чинників ризику як для чоловіків, так і для жінок. Якщо індекс за шкалою CHA₂DS₂-VASc становить 1 у чоловіків або 2 у жінок, то антикоагулянтну терапію вважають за можливу, проте чіткі показання до її призначення в таких випадках у рекомендаціях не наводяться. [96, 97].

Для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП застосовують антагоністи вітаміну К (АВК), насамперед варфарин, або прямі оральні антикоагулянти (ПОАК), зокрема ривароксабан, апіксабан, дабігатрин та едоксабан.

На сьогодні ПОАК, які не належать до групи антагоністів вітаміну К (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, ПОАК), вважають препаратами першої лінії у профілактиці інсульту у пацієнтів з неклапанною ФП [5]. ПОАК у порівнянні з ВФ не потребують постійного контролю МНВ, підбору дози,

мають кращий профіль безпеки та широке «терапевтичне вікно», володіють стабільною антикоагуляцією та менше взаємодіють з іншими лікарськими засобами [98, 99].

У реєстраційних клінічних дослідженнях всі препарати цієї групи за ефективністю не поступалися ВФ. Однак при мета-аналізі клінічних досліджень у хворих, які отримували ПОАК, було виявлено зниження ризику інсульту та системних емболій на 19% порівняно з таким при лікуванні ВФ, зниження ризику геморагічного інсульту на 51% та ризику смерті від будь-яких причин на 10%. Крім того, при застосуванні ПОАК було відзначено недостовірне зниження ризику великих кровотеч на 14% і статистично значуще зниження ризику внутрішньочерепної кровотечі на 52%, тоді як частота шлунково-кишкових кровотеч збільшилася на 25% [100]. Ці дані дозволяють розглядати ПОАК загалом як більш ефективну та безпечну альтернативу непрямим антикоагулянтам.

Незважаючи на появу ПОАК варфарин залишається широковживаним препаратом в реальній клінічній практиці. АВК використовуються в усьому світі з хорошими результатами, що відображено в порівняльних дослідженнях ВФ і ПОАК [101]. Застосування АВК обмежена вузьким терапевтичним діапазоном, необхідністю частого моніторингу та корекції дози, але, при знаходженні достатньої кількості часу МНВ в цільовому діапазоні (TTR>70%), АВК ефективні для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП [102, 103]. Для пацієнтів з ФП з ревматичними ураженнями мітрального клапана і / або механічними протезами єдиним методом лікування з доведеною безпекою є терапія АВК [104].

Як антикоагулянт непрямой дії ВФ перешкоджає утворенню в печінці активної форми вітаміну К, необхідного для синтезу неактивних попередників тромбіну і II, VII, IX і X факторів згортання крові [102]. Ефективність ВФ для

первинної профілактики ТЕУ при ФП доведена в рандомізованих клінічних дослідженнях AFASAK-I, BAATAF, CAFA, SPAF-I, SPINAF. Об'єднаний аналіз результатів досліджень показав, що ВФ знижує ризик розвитку ішемічних інсультів на 64% в порівнянні з плацебо [105]. При цьому слід зазначити, що при дотриманні адекватного часу у терапевтичному діапазоні ефективність застосування ВФ співставна з ПОАК [8]. Якість лікування ВФ, яке оцінюється за допомогою показника TTR, розрахованого на основі метода Rosendaal, корелює з частотою геморагічних та тромбоемболічних подій.

В – Ефективний контроль симптомів

Стратегія контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів з ФП щодо ефективності у профілактиці несприятливих результатів не поступалася стратегії контролю синусового ритму і часто виявлялася достатньою для зменшення симптомів, особливо у хворих похилого віку [5]. У поточних рекомендаціях ESC збережений принцип, що терапевтична мета при першій спробі – досягти частоти ритму шлуночків < 110/хв. Інтенсифікацію лікування слід застосувати, коли зберігаються симптоми, дисфункція ЛШ, а також коли неможливо досягти майже 100% бівентрикулярної стимуляції у пацієнтів із імплантованою системою ресинхронізації.

Для контролю ЧСС у пацієнтів з ФП зазвичай застосовують β -адреноблокатори, а також дигоксин, дилтіазем та верапаміл або комбінацію цих препаратів, тоді як антиаритмічні засоби, такі як аміодарон або соталол, краще призначати для контролю синусового ритму [6]. Лікування зазвичай починають з β -адреноблокаторів, хоча за наявності хронічної обструктивної хвороби легень або бронхіальної астми переваги мають недігідропіридинові антагоністи кальцію. У той же час останні слід призначати пацієнтам із фракцією викиду ЛШ < 40%. При неефективності комбінованої терапії може бути виконана абляція атріовентрикулярного вузла у поєднанні з імплантацією штучного водія

ритму [106].

Стратегія контролю ритму спрямована на відновлення та підтримання синусового ритму та поєднує лікувальні підходи, що включають кардіоверсію, призначення антиаритмічних препаратів і катетерну абляцію поряд з адекватним контролем ЧСС, антикоагулянтною терапією і комплексною профілактикою серцево-судинних подій [53].

Фармакологічна кардіоверсія (у тому числі підхід «таблетка в кишені») є плановою процедурою, яка показна гемодинамічно стабільним хворим. При цьому ЧСС, артеріальний тиск, частота дихання та насичення киснем особливо важливі при оцінці гемодинамічної стабільності та адекватності контролю ЧСС при ФП. Вибір препарату ґрунтується на типі й тяжкості асоційованої з ФП хвороби серця [5, 107].

Довготривале застосування антиаритмічних препаратів для контролю ритму є менш ефективним, ніж абляція, проте може застосовуватися для доповнення останньої та щодо пацієнтів, які не відповідають критеріям відбору для втручання. Амідарон залишається найнеефективнішим антиаритмічним препаратом у хворих з ФП, у тому числі із серцевою недостатністю та низькою фракцією викиду ЛШ, незважаючи на його екстракардіальну токсичність [5]. Слід зазначити, що інші антиаритмічні засоби, такі як пропafenон та соталол, рекомендовано використовувати лише за відсутності ознак значного структурного ураження серця. Соталол може застосовуватися у пацієнтів з ішемічною хворобою серця під ретельним контролем інтервалу QT, сироваткових рівнів калію, кліренсу креатиніну та інших факторів ризику аритмогенної дії [47].

Катетерну абляцію вважають ефективним і безпечним методом, хоча в дослідженні SABANA катетерна абляція не призвела до достовірного зниження ризику комбінованої кінцевої точки, що включала смерть, інвалідизуючий

інсульт, серйозну кровотечу та зупинку серця, в порівнянні з медикаментозною терапією, але супроводжувалася значним поліпшенням якості життя [108]. Катетерну абляцію зазвичай проводять при неефективності або поганій переносимості антиаритмічного препарату I або III класу, хоча вона може розглядатися і як метод першої лінії у пацієнтів з пароксизмальною ФП або у хворих з персистою ФП, у яких відсутні основні фактори рецидиву аритмії після втручання (вік, дилатація лівого передсердя, тривалість ФП, порушення функції нирок та ін.) [5]. Крім того, катетерну абляцію рекомендують виконувати для відновлення функції ЛШ у пацієнтів з кардіоміопатією, індукованою тахікардією, для збільшення виживання та зниження частоти госпіталізацій у пацієнтів із СН та зниженою функцією ЛШ. Хірургічна абляція повинна розглядатися в основному після невдалої катетерної абляції.

С – Серцево-судинні фактори ризику та супутні захворювання: виявлення та ведення

Лікування супутніх захворювань та модифікація серцево-судинних факторів ризику розглядаються як один із ключових компонентів сучасної стратегії ведення пацієнтів із ФП, які доповнюють профілактику інсульту та зменшують тяжкість симптомів [49].

В якості першочергової тактики експерти рекомендують контроль артеріального тиску у пацієнтів із ФП і АГ для зниження ризику рецидивів ФП, інсульту і кровотеч. Рекомендації щодо коригування інших факторів ризику, таких як ожиріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність і синдром обструктивного апное сну відносяться до більш низького класу доказовості [49]. Також слід звернути особливу увагу на коморбідний перебіг ФП. У поточних рекомендаціях ESC описано багато особливих ситуацій, пов'язаних із наявністю ФП, і тактику ведення таких пацієнтів. Зокрема це стосується СН, клапанних вад серця, хронічної хвороби нирок, захворювання

периферичних судин, ендокринних захворювань і хвороб шлунково-кишкового тракту тощо [48].

Таким чином, відповідно до сучасних настанов ведення пацієнтів з ФП має бути послідовним і відповідати стратегії ABC, що включає попередження тромбоемболічних ускладнень (A), контроль симптомів за рахунок регуляції частоти шлуночкових скорочень і/або відновлення синусового ритму та його збереження (B), а також лікування супутніх захворювань і усунення факторів ризику (C). Незважаючи на більш сприятливе співвідношення користь / ризик для прямих пероральних антикоагулянтів, антагоніст вітаміну К варфарин є часто вживаним препаратом в рутинній клінічній практиці. При дотриманні адекватного часу у терапевтичному діапазоні ефективність та безпечність застосування варфарину у хворих з ФП співставна з ПОАК. Варфарин потенційно знижує ризик інсультів і емболій в порівнянні з плацебо або препаратами ацетилсаліцилової кислоти, однак ефективність його застосування залежить від якості контролю антикоагуляції.

1.3 Особливості застосування варфарину та чинники, що впливають на його метаболізм

Використання ВФ дозволяє ефективно знизити коагуляційний потенціал крові за рахунок синтезу неактивних форм факторів II, VII, IX, X, проте обмежується вузьким терапевтичним діапазоном, що вимагає ретельного спостереження за пацієнтами, частого моніторингу МНВ і коригування дози препарату [109]. Основною проблемою при застосуванні ВФ є ймовірність геморагічних ускладнень, які найчастіше розвиваються в перший місяць прийому препарату. Кровотечі пов'язані з вузьким терапевтичним діапазоном ВФ, варіабельністю його фармакокінетики, взаємодією з іншими лікарськими

засобами та мінливою клінічною відповіддю на лікування, що призводить до складощів у підборі початкової дози, високою ймовірністю передозування препарату, зростанню потреби до більш частого спостереження за пацієнтами та зниженню їх якості життя [16]. Відповідно до сучасних рекомендацій контроль за терапією ВФ здійснюється за допомогою моніторингу МНВ, оптимальний рівень якого для цих пацієнтів лежить у діапазоні 2,0-3,0, що відображає баланс мінімальних ризиків інсульту і геморагій [5]. У разі зменшення цього показника $< 2,0$ зростає ризик тромбоемболічних подій, а при підвищенні $> 3,0$ – значних кровотеч. При цьому підвищення значень МНВ понад 3,0 не дає додаткових переваг у ефективності профілактики, але збільшує ризик внутрішньочерепного крововиливу майже в 2,5 рази, при МНВ від 4,0 до 6,0 цей ризик збільшується у 16 разів [110]. Тому моніторинг МНВ повинен здійснюватися щонайменше один раз на місяць [5].

Згідно з рекомендаціями ESC 2020, критерієм адекватності антикоагуляції при довготривалому лікуванні ВФ є показник TTR (time in therapeutic range, %) – час перебування МНВ в цільовому діапазоні. При підтриманні TTR $> 70\%$ ВФ є однаково ефективними з ПОАК у профілактиці інсульту, хоча і має дещо більшу частоту геморагічних ускладнень у порівнянні з апіксабаном та дабігатраном, але не з рівораксобаном [8]. При TTR $< 65\%$ ризик інсульту та системної емболії зростає в 2,6 рази, значної кровотечі – в 1,5 рази, смерті від всіх причин – в 2,4 рази в порівнянні з відповідними показниками у разі TTR $\geq 65\%$ [111]. Кожне підвищення TTR на 10% корелює зі зменшенням частоти системних тромбоемболій на 0,32% за пацієнто-рік. Разом з тим TTR не має значного впливу на виникнення кровотеч [112]. Більше прогностичне значення щодо геморагій мають епізоди підвищення МНВ > 4 (епізоди надмірної гіпокоагуляції) [113]. Проте в реальній клінічній практиці досягти цільового значення TTR вдається у невеликій кількості хворих. Так, за даними різних

досліджень частка пацієнтів із задовільним контролем варіює від 30 до 60 %, а у деяких популяціях навіть менше [102, 114].

Це пов'язано з тим, що інтенсивність антикоагулянтного ефекту ВФ залежить від численних факторів: вік, раса, площа поверхні тіла, супутні захворювання, надходження вітаміну К з їжею, одночасний прийом лікарських препаратів інших груп, комплаєнс хворих, активність ферментів метаболізму вітаміна К та біотрансформації ВФ [16, 115, 116].

Найбільш суттєві фактори, що впливають на метаболізм ВФ, були використані для отримання індексу SAME-TT2R2, а саме: стать (жінки), вік (<60 років), історія хвороби ≥ 2 супутніх захворювань (АГ, ЦД, ІХС/інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій, СН, попередній інсульт, захворювання легень, захворювання печінки або нирок), лікування (взаємодіючі препарати, наприклад аміодарон), вживання тютюну, раса (не європеїдна). Індекс SAME-TT2R2 застосовується для оцінки можливого недосягнення адекватної антикоагуляції та дозволяє ідентифікувати пацієнтів, які з меншою ймовірністю можуть досягнути цільового TTR на терапії АВК [117]. Якщо ж таким пацієнтам із SAME-TT2R2 > 2 призначають АВК, то потрібно докладати більше зусиль для покращення TTR, наприклад проводити інтенсивні регулярні огляди, навчання/консультування хворих, а також більш частий та ретельний контроль МНВ.

Проте предикторна роль шкали SAME-TT2R2 у передбаченні незадовільного контролю МНВ і, як наслідок, ТЕУ залишається дискусійною. Це пов'язано з тим, що загальна характеристика пацієнта та зовнішні чинники пояснюють лише 12–20 % варіабельності дії терапевтичної дози ВФ, а 35–45 % припадає на генетичні фактори [118, 119, 120, 121, 122, 123, 124]. Тому на сьогодні продовжується пошук нових факторів, що пов'язані з незадовільним контролем терапії ВФ. Припускається, що більш висока точність

оцінки стабільності антикоагуляції можлива, якщо використовувати дані щодо генотипів, які кодують цитохром CYP2C9 та субодиницю 1 вітаміну К епоксидредуктази і таким чином впливають на метаболізм ВФ [125, 126].

Відомо, що генетичні чинники пояснюють від 20 до 95% випадків неефективності та/або небажаних реакцій організму людини на лікарські засоби [127, 128]. Генетично обумовлені відмінності у чутливості до терапії найчастіше пов'язні з поліморфізмами генів, що кодують білки, які беруть участь у фармакокінетиці або фармакодинаміці лікарських засобів. Така властивість притаманна і ВФ [26]. Процес біотрансформації ВФ відбувається в печінці, в основному за участю ферментів цитохрому Р-450 в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів (І фаза біотрансформації), але може також проходити за участю ферментних систем, не пов'язаних з Р-450, таких як N-ацетил- та глюкуронозилтрансферази (ІІ фаза біотрансформації) [129]. Цитохром Р-450 має безліч ізоформ – ізоферментів, яких виділено понад 1000. Ізоферменти цитохрому Р-450 розділяють за гомологією нуклеотидної послідовності на родини, а останні – на підродини. В одну з підродин цитохрому Р-450 входять ізоферменти CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19 [130]. З них CYP2C9 складає близько 20% білка цитохрому Р-450 у печінці та відіграє найважливішу роль у метаболізмі ВФ [131].

Ізофермент цитохрому Р-450 стереоселективний і метаболізує в основному S-варфарин, у той час як R-варфарин метаболізується головним чином CYP3A4 та меншою мірою CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19. У результаті метаболізму ВФ утворюються неактивні метаболіти, головним з яких є S-7-гідроксivarфарин. Однак, незважаючи на відмінності в біотрансформації S- та R-енантіомерів, загально визнано, що саме активність CYP2C9 визначає швидкість біотрансформації непрямих антикоагулянтів [132].

Найбільш значущу роль відіграють 6 поліморфних варіантів генів, що кодують CYP2C9 [16]. Найпоширенішим у популяції є «дикий» тип – CYP2C9 *1/*1, що кодує протеїн із нормальною активністю, при якому швидкість метаболізму ВФ є стандартною.

Разом з тим існують «повільні» алельні варіанти – CYP2C9*2 та CYP2C9*3. Алельний варіант *2 гена *CYP2C9* (rs1799853) характеризується заміною цитозину (С) на тимін (Т) у положенні 430; алельний варіант *3 гена *CYP2C9* (rs1057910) містить заміну аденіну (А) на цитозин (С) у положенні 1075. Показано, що алельні варіанти *2 та *3 гена *CYP2C9* характеризуються вірогідним зниженням ферментативної активності CYP2C9 на 30–50 та 90 % відповідно, що призводить до зниження швидкості біотрансформації ВФ і підвищення його концентрації в плазмі крові [17]. Внаслідок цього у гомозигот CYP2C9*2/*2, CYP2C9*2/*3 та CYP2C9*3/*3 метаболізм ВФ знижений більшою мірою, ніж у гетерозигот CYP2C9*1/*2 та CYP2C9*1/*3. Прийом ВФ у носіїв алельних варіантів CYP2C9*2 та CYP2C9*3 може збільшувати ризик кровотеч у 2-3 рази, а надмірної гіпокоагуляції (МНВ > 4) – в 3-4 рази як на етапі індукції, так і протягом антикоагулянтної терапії [14]. У носіїв «повільних» алельних варіантів CYP2C9*2 та CYP2C9*3 підібрана доза непрямих антикоагулянтів як правило менша, а цільові значення МНВ досягаються швидше у порівнянні з пацієнтами, які не мають даних алельних варіантів у геномі [26].

Серед європейської популяції поліморфізм CYP2C9 зустрічається в середньому у 12%. У східнослов'янській популяції поліморфізм гена CYP2C9 виявлений у 32% хворих, які отримували ВФ [133, 134, 135, 136]. За результатами популяційного дослідження в Україні, носії повільних алелів *2 та *3 гена CYP2C9 становлять 28,4 % [137]. Враховуючи значну кількість осіб, які мають генетично детерміноване сповільнення активності ферменту CYP2C9,

вивчення впливу поліморфізму гена CYP2C9 на режим дозування ВФ є актуальним.

Що стосується фармакодинаміки ВФ, то головна його мішень – субодиниця 1-го комплексу епоксидредуктази вітаміну К (VKORC1). VKORC1 – невеликий трансмембранний протеїн, що складається із 163 амінокислотних залишків, локалізований в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів [138]. На сьогодні мутацію гена, що кодує молекулу епоксид редуктази вітаміну К (VKORC1), пов'язують з кумаринорезистентністю і виникненням фенотипу кровотеч через вроджений дефіцит вітамін К-залежних факторів зсідання крові. [12, 14].

Однонуклеотидних замін у гені VKORC1 на даний момент відомо більше, ніж 10. За даними літератури, найбільш вивченим та клінічно значущим для пацієнта в режимі дозування DA вважають поліморфізм G1639A (rs9923231) [17]. Поліморфний варіант G1639A характеризується заміною гуаніну (G) на аденін (A) в положенні 1639 у промоторній зоні VKORC1. Алель 1639A асоційований зі зниженням концентрації VKORC1, у результаті чого зменшується синтез вітамін К-залежних факторів зсідання крові, а саме II, VII, IX, X, а також антикоагулянтних протеїнів C та S [139]. Це призводить до підвищеної чутливості до ВФ та зростанню ризику виникнення геморагічних ускладнень при проведенні терапії. Носії алеля 1639A гена VKORC1 потребують редукції вже перших доз ВФ для безпечного досягнення та підтримання цільового рівня МНВ. На сьогодні існує доказова база щодо асоціації поліморфного варіанта G1639A гена VKORC1 з рівнем безпечної та ефективної дози ВФ у пацієнтів з високим ризиком виникнення ТЕУ [26].

Існує ще один ген, поліморфізм в якому пов'язаний з чутливістю до ВФ – CYP4F2. Цитохром P450 4F2 являє собою ω -гідроксилазу, відповідальну за

гідроксилування лейкотрієну В₄ і експресується в печінці, нирках, легенях і лейкоцитах. Він виступає також у ролі монооксидази вітаміну К₁, що каталізує його гідроксилування. Таким чином, фермент CYP4F2 бере участь в інактивації вітаміну К. Мутація в гені призводить до зниження функції ферменту. Це потребує призначення більш високих доз ВФ [13].

За останні роки проведені дослідження, які присвячені вивченню впливу генетичних поліморфізмів на фармакокінетику, фармакодинаміку, клінічну ефективність та безпеку застосування ВФ [24, 125, 133], проте їх результати є суперечливими. Як правило, наявні результати вказують на переваги персоналізації дози ВФ на основі генотипів CYP2C9 та VKORC1, проте сумісне їх використання у поєднанні з генотипом CYP4F2 потребує подальшого проведення наукових досліджень. Роль поліморфізмів цих генів у прогнозуванні безпечності застосування ВФ та стабільності його антикоагуляції, особливо при довготривалій терапії, залишається дискусійною, що потребує проведення подальших наукових досліджень.

Таким чином, ВФ має варіабельну фармакокінетику, на його метаболізм впливає багато факторів, серед яких важлива роль відводиться генетичним чинникам. Це визначає певні труднощі та суперечності у дозуванні ВФ у пацієнтів з ФП. Тому вивчення факторів, що впливають на індивідуальну чутливість до ВФ, зокрема генетичних, є актуальним. Особливе місце серед них посідають поліморфізми генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1. Урахування генетичних чинників, способу життя, коморбідних станів та деяких інших факторів дозволить лікарям своєчасно індивідуалізувати антикоагулянтну терапію ВФ у хворих з ФП.

1.4 Можливості персоніфікованого підбору дози варфарину на основі результатів фармакогенетичного тестування у хворих з фібриляцією передсердь

На сьогодні в усьому світі активно розвивається персоналізована медицина – інноваційна модель організації медичної допомоги, яка базується на виборі діагностичних, лікувальних та профілактичних засобів з урахуванням індивідуальних особливостей кожного пацієнта [127, 140]. Персоналізована медицина передбачає застосування методів спрямованого індивідуального лікувально-діагностичного впливу на пацієнта з урахуванням його генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших особливостей [141, 142, 143].

Важливий напрямок персоналізованої медицини – фармакогенетика, основне завдання якої полягає у вивченні впливу генетичних факторів на терапевтичну відповідь пацієнта з метою оптимізації профілактики та лікування, зменшення ризику виникнення небажаних побічних ефектів [144, 145]. У реальній клінічній практиці фармакогенетичне тестування часто показано при тривалому застосуванні лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном та варіативною фармакокінетикою, що потребує індивідуального режиму дозування [146, 147]. До таких препаратів належить пероральний антикоагулянт ВФ.

На сьогодні існує декілька способів підбору дози цього антикоагулянту. Так, при емпіричному підході початок терапії передбачає призначення дози насичення, яка за різними протоколами складає 2,5, 5 мг, 10 мг, орієнтуючись на досягнутий рівень МНВ [148]. Менші стартові дози ВФ (1 мг – 2,5 мг) рекомендуються хворим старше 70 років, які мають низьку масу тіла, ХСН або ниркову недостатність, а також при вихідному порушенні функції печінки, одночасному прийомі аміодарону.

При стартовій дозі ВФ 5 мг контроль МНВ здійснюється 1 раз на 2-3 дні. При отриманні результатів МНВ в межах цільового діапазону двічі поспіль доза ВФ вважається підбраною. Надалі контроль МНВ здійснюється 1 раз на місяць [149]. Схема підбору дози ВФ наведена в табл. 1.2.

Таблиця 1.2 – Алгоритм підбору дози ВФ (на прикладі таблеток 2,5 мг)

Перші 2 дні – 2 таблетки (5 мг) одноразово ввечері		
3 день	Вранці визначити МНВ	
	МНВ < 1,5	Збільшити добову дозу на ½ табл. Визначити МНВ через 1-2 дні
	МНВ 1,5-2,0	Збільшити добову дозу на ¼ табл. Визначити МНВ через 1-2 дні
	МНВ 2,0-3,0	Залишити добову дозу без змін. Визначити МНВ через 1-2 дні
	МНВ 3,0-4,0	Зменшити добову дозу на ¼ табл. Визначити МНВ через 1-2 дні
	МНВ > 4,0	Пропустити 1 прийом, далі зменшити добову дозу на ½ табл. Визначити МНВ через 1-2 дні
4-5 день	Вранці визначити МНВ. Подальші дії відповідають алгоритму 3-го дня. Якщо підбір дози займає більше 5-ти днів, подальша кратність визначенні МНВ 1 раз в 2 дні з використанням алгоритму 3-го дня	

Незважаючи на ретельність лабораторного контролю основною небезпекою при призначенні ВФ залишається розвиток кровотеч. Існують дані, що серед 700 тис. пацієнтів з ФП, які отримують ВФ, у 17 тис. розвинулись кровотечі, з яких 4 тис. були фатальними [150, 151]. Отже, підтримка оптимальних значень МНВ є складною проблемою навіть при підборі дози

препарату у спеціалізованих клініках під динамічним спостереженням лікарів або при проведенні багатоцентрових рандомізованих досліджень [102, 152].

Високий ризик розвитку кровотеч при застосуванні ВФ зумовив пошук різних шляхів вирішення цієї проблеми [153]. Важливим фактором підвищення безпеки та ефективності антикоагулянтної терапії ВФ може бути застосування в клінічній практиці фармакогенетического тестування, що значно зменшує час підбору індивідуалізованої дози, сприяє підвищенню середнього TTR та досягнення його вищого значення на ранній фазі антикоагуляції, а також знижує ризик ускладнень у пацієнтів з варіантним генотипом [16, 154]. Результати метааналізу 15 рандомізованих клінічних досліджень за участю 4852 пацієнтів продемонстрували, що дозування ВФ залежно від генотипу було пов'язане з більш високим TTR та кількістю пацієнтів, які досягають стабільної дози протягом 1 місяця спостереження, коротшим часом до першого терапевтичного МНВ та зниженням ризику кровотеч [155]. Інші дослідження показали, що персоналізований підхід на основі фармакогенетического тестування дозволяє значно підвищити безпеку лікування у ініціальний період та скоротити час підбору терапевтичної дози ВФ [156, 157].

Досвід деяких країн свідчить про економічні переваги генетического підходу до підбору дози ВФ [158, 159]. Так, у Хорватському дослідженні фармакогеномно-кероване призначення ВФ літнім пацієнтам з ФП та ішемічним інсультом довело свої економічні переваги порівняно з терапією без генетического контролю протягом 1 року спостереження [160]. Спільне Шведсько- Британське дослідження продемонструвало, що дозування ВФ під фармакогенетическим контролем є економічно ефективною стратегією для покращення результатів лікування пацієнтів із ФП [161].

Рекомендації щодо проведення попереднього генетического тестування для індивідуалізації підбору дози ВФ затверджені Управлінням по контролю за

якістю харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA, США) та відображені в інструкції по застосуванню препарату. Проте в Україні підбір дози ВФ здійснюється, як правило, емпірично [162].

На сьогодні розроблено численні алгоритми для визначення дози ВФ та покращення клінічних результатів при його застосуванні, які мають різну результативність та продуктивність. Найпоширенішими демографічними / клінічними / екологічними коваріатами у цих алгоритмах були вік (включено в 401 алгоритм), супутні ліки (270 алгоритмів) і вага (229 алгоритмів), тоді як найпоширенішими генетичними коваріатами – CYP2C9 (329 алгоритмів), VKORC1 (319 алгоритмів) і CYP4F2 (92 алгоритми) [16].

Серед цих алгоритмів одним із найбільш точних та вживаних в клінічній практиці є алгоритм Gage та співавт. [18]. В оригінальній версії алгоритму враховуються генетичні поліморфізми VKORC1 CYP2C9*2 CYP2C9*3, а також вік, стать, раса, зріст, вага, паління, прийом лікарських засобів:

$$\text{ПДВФ (мг/доб)} = e \cdot (0,385 - 0,0083 \times \text{вік, роки} + 0,498 \times \text{площа поверхні тіла} - 0,208 \times \text{CYP2C9*2} - 0,350 \times \text{CYP2C9*3} - 0,341 \times \text{аміодарон} + 0,378 \times \text{цільове МНО} - 0,125 \times \text{статин} - 0,113 \times \text{раса} - 0,075 \times \text{жіноча стать}) \quad (1.1)$$

Однак, даний алгоритм може бути модифікований шляхом додавання поліморфізму гена CYP4F2. Для зручності практичного використання модифікована версія представлена на електронному ресурсі warfarindosing.org [17].

Слід зазначити, що фармакогенетичне визначення дози ВФ не виключає необхідності подальшого титрування дози, а також враховує лише частину клінічних факторів, які впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку ВФ. Генетично кероване дозування може збільшити ризик передозування або

недостатньої дози, особливо у людей, які є носіями рідкісних або неперевіраних варіантів генотипів. Внаслідок цього існуює ряд пацієнтів, для яких доза значно відрізняється від розрахованої на підставі генотипування [17]. Тому в подальшому необхідна корекція дози ВФ за показником МНВ з використанням алгоритму, який загалом аналогічний до традиційного методу.

Таким чином, традиційний емпіричний підхід до підбору та корекції дози ВФ супроводжується рядом проблем, пов'язаних з варіабельністю фармакокінетики, необхідністю контролю за його антикоагулянтним ефектом та високим ризиком розвитку кровотеч. Фармакогенетичне тестування для підбору дози ВФ на сьогодні є потенційно доцільнішим як з медичної, так і з економічної точки зору, оскільки дозволяє практикуючому лікарю в реальних клінічних умовах підвищити безпечність терапії та прихильність пацієнта до лікування. Отже, перспективним є використання персоналізованого підходу до підбору дози ВФ шляхом застосування фармакогенетичного тестування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) – навчально-науковому медичному центрі «Університетська клініка» ЗДМУ.

Робота була виконана у 2 етапи.

Перший етап мав план поперечного (одномоментного) аналізу частоти розповсюдження алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 у мешканців міста Запоріжжя. З цією метою проведено генетичне обстеження 150 умовно здорових волонтерів (середній вік $44,88 \pm 1,42$; чоловіків – 62, жінок – 88), які проходили профілактичний огляд в ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ.

Другий етап передбачав проспективне однорічне рандомізоване моноцентрове дослідження в паралельних групах. Для виконання цього етапу дослідження обстежено 110 хворих з ФП (середній вік $68,72 \pm 0,79$; чоловіків – 57, жінок – 53), які протягом року спостерігалися в антикоагулянтному кабінеті, створеному на базі ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ. Відомості про кожного хворого вносилися у електронну базу даних (реєстр). Пацієнти мали можливість консультуватися з лікарем не лише при відвідуванні кабінету, а й за допомогою електронної пошти та мобільного зв'язку. З метою підвищення інформованості та прихильності пацієнтів до лікування організована регулярно діюча школа. Кожному хворому надавалися роздруковані на паперових носіях та в електронному вигляді рекомендації щодо дієти та способу життя, а також

індивідуальні карти контролю дози ВФ. Пацієнти не мали фінансової можливості отримувати прямі пероральні антикоагулянти, тому в якості антикоагулянтної терапії їм було призначено варфарин.

Критерії включення: верифікована фібриляція передсердь (пароксизмальна, персистуюча або постійна форма); підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні

Критерії виключення:

- протезовані клапані серця;
- вроджені та набуті вади серця;
- тяжкі порушення функції нирок та печінки;
- гострий коронарний синдром;
- гострі порушення мозкового кровообігу;
- онкологічні, системні та гематологічні захворювання;
- психічні захворювання.
- інфекційні захворювання.

Діагноз ФП ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних об'єктивного обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень відповідно до рекомендацій ESC/EACTS (2016, 2020 року) [5, 9].

Методом рандомізації хворі з ФП розподілені на дві групи: основна група – 50 хворих з ФП та підбором дози ВФ фармакогенетичним методом, контрольна група – 60 хворих з ФП та традиційним підбором дози ВФ. Необхідно зауважити, що особи дослідної та контрольної груп не були генетичними родичами. Найбільш частими чинниками, що призводили до розвитку ФП в обох групах (89 та 90 % відповідно) була ішемічна хвороба серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

У хворих основної групи розрахунок початкової дози ВФ проводився на основі результатів фармакогенетичного тестування за модифікованим

алгоритмом В.Ф. Gage з використанням електронного ресурсу warfarindosing.org та наступним титруванням дози [17]. Хворим контрольної групи ВФ призначали відповідно до існуючого алгоритму підбору індивідуальної дози з досягненням цільових значень МНВ [149]. У всіх хворих після підбору дози ВФ контроль МНВ здійснювався 1 раз на 4 тижні.

Дизайн дослідження представлено на рис. 2.1.



Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Дослідження проводили із дотриманням Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964-2000 р.), основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 року «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісії з питань етики» та змінами до нього, внесеними Наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014. На засіданні Комісії з біоетики схвалено і рекомендовано до використання формуляр інформованої згоди та контрольну карту пацієнта. Після етапу скринінгу всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні та проведення пов'язаних із ним процедур.

Усім хворим проводили комплексне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження відповідно до загальноприйнятих стандартів [5, 9]. Оцінку виразності симптомів, пов'язаних з ФП, здійснювали за допомогою модифікованої шкали EHRA (mEHRA). Дані анамнезу про наявність раніше перенесеного Q-ІМ, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, гіперліпідемії та інші були одержані під час бесіди з хворим, на підставі аналізу амбулаторних карт, витягів з медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих, а також інших медичних документів. Усім хворим досліджено поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ. Ризик тромбоемболічних подій оцінювали за шкалою CHA₂DS₂-VASC, ризик кровотеч – за шкалою HAS-BLED. Значення TTR (час перебування МНВ в терапевтичному діапазоні, %) обчислювали за методом Rosendaal та співавт. [163].

Клінічна характеристика хворих з ФП наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика хворих з ФП залежно від способу підбору дози ВФ

Показник, одиниці вимірювання	Основна група Фармакогенетичний підбір دوزи ВФ (n=50)	Контрольна група Емпіричний підбір дози ВФ (n=60)
1	2	3
Вік, років	67,14 ± 1,08	68,20 ± 1,20
Пароксизмальна ФП, абс. (%)	9 (18%)	4 (6,67%)
Персистуюча форма ФП, абс. (%)	14 (27%)	20 (33,33%)
Постійна форма ФП, абс. (%)	27 (54%)	36 (60%)
mEHRA Клас 1, абс. (%)	8 (16%)	12 (20%)
mEHRA Клас 2а, абс. (%)	15 (30%)	20 (33,33%)
mEHRA Клас 2б, абс. (%)	12 (24%)	16 (26,67 %)
mEHRA Клас 3, абс. (%)	4 (8%)	9 (15%)
mEHRA Клас 4, абс. (%)	1 (2%)	3 (5%)
САТ, мм.рт.ст	160 (140; 180)	155 (140; 175)
ДАТ, мм.рт.ст	100 (90; 100)	95 (65; 100)
ЧСС, уд. / хв.	78 (68; 89)	77 (64; 89)
ІМТ, кг/м ²	31,31 ± 0,95	33,24 ± 0,98
Тривалість ФП, роки	5 (4; 7)	5 (3; 7)
Ішемічний інсульт / системні емболії в анамнезі, абс. (%)	3 (6,00%)	12 (20,00%)
Артеріальна гіпертензія, абс. (%)	45 (90,00%)	56 (93,30%)

Продовження таблиці 2.1

1	2	3
ІХС (гострий коронарний синдром в анамнезі або стабільна стенокардія), абс. (%)	20 (40,00%)	19 (31,67%)
Хронічна серцева недостатність, абс. (%)	33 (66,00%)	40 (66,67%)
ЦД /порушення глікемії натще, абс. (%)	7 (14,00%)	12 (20%)
Хронічне обструктивне захворювання легень, абс. (%)	3 (6,00%)	1 (1,67%)
Ожиріння, абс. (%)	26 (52,00%)	29 (48,33%)
Патологія щитоподібної залози, абс. (%)	4 (8,00%)	5 (8,33%)
Тютюнопаління, абс. (%)	2 (4,00%)	5 (8,33%)

Хворі були зіставні між собою за віком; в обох групах переважав 2а-2б клас за модифікованою шкалою ЕНРА, що свідчило про легкі та помірно виражені симптоми, пов'язані з ФП, у більшості хворих. За даними об'єктивного обстеження, рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), ЧСС, а також індекс маси тіла (ІМТ) в порівнюваних групах статистично не відрізнялись один від одного. Згідно з анамнестичними даними, хворі основної та контрольної груп мали співставну середню тривалість ФП, вірогідно не відрізнялися за частотою основних серцево-судинних захворювань і факторів ризику. У групі емпіричного підбору встановили дещо більшу частоту перенесеного ішемічного інсульту в анамнезі.

Гендерний розподіл хворих основної групи та контрольної групи представлений на рис. 2.2. Аналіз гендерного складу не показав ($\chi^2=1,12$; $p>0,05$) статистично значущих відмінностей між групами: частка жінок склала 50% в основній групі, та 47% – в контрольній групі.



Рисунок 2.2 – Гендерний розподіл хворих з ФП.

Результати загальнолабораторних обстежень у хворих з ФП основної та контрольної груп наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Дані загальнолабораторних методів обстеження хворих з ФП залежно від способу підбору дози ВФ, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Основна група Фармакогенетичний підбір дози ВФ (n=50)	Контрольна група Емпіричний підбір дози ВФ (n=60)
1	2	3
АЛТ, Од/л	$31,08 \pm 2,19$	$29,66 \pm 2,56$
АСТ, Од/л	$25,96 \pm 0,84$	$24,56 \pm 0,93$
Білірубін, мкмоль/л	$15,33 \pm 0,69$	$18,85 \pm 1,71$

Продовження таблиці 2.2

1	2	3
Глюкоза, ммоль/л	5,78 ± 0,24	6,46 ± 0,31
Загальний холестерин, ммоль/л	5,02 ± 0,18	5,17 ± 0,13
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	3,65 ± 0,14	3,81 ± 0,13
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л	1,23 ± 0,04	1,33 ± 0,02
Тригліцериди, ммоль/л	1,56 ± 0,08	1,68 ± 0,15
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	75,43 ± 3,50	79,50 ± 4,00
Фібриноген, г/л	3,42 ± 0,15	3,59 ± 0,11

При аналізі печінкових проб, показників вуглеводного та ліпідного обмінів (достовірної різниці між групами не виявлено; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та рівень фібриногену також були співставними у хворих обох груп.

Показники структурно-функціонального стану серця у хворих з ФП за даними ехокардіоскопії представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Структурно-функціональні характеристики серця у хворих з ФП залежно від способу підбору дози ВФ, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показник, одиниці виміру	Основна група Фармакогенетичний підбір дозы ВФ (n=50)	Контрольна група Емпіричний підбір дози ВФ (n=60)
1	2	3
ЛПд, см	3,70 (3,50; 3,90)	3,80 (3,30; 4,20)
КДР ЛШ, см	5,25 (4,87; 5,80)	4,94 (4,70; 5,02)

Продовження таблиці 2.3

1	2	3
КДО ЛШ, мл	117,00 (99,50; 137,30)	112,00 (104,00; 126,00)
КДІ ЛШ	68,89 (53,82; 73,55)	60,51 (57,31; 70,51)
КСР ЛШ, см	3,62 (3,10; 4,31)	3,30 (3,20; 3,70)
КСО ЛШ, мл	47,10 (34,00; 67,78)	43,50 (36,00; 47,00)
КСІ ЛШ	29,06 (17,82; 33,95)	23,48 (16,55; 29,16)
ТМШПд, см	1,22 (1,12; 1,30)	1,20 (1,12; 1,30)
ТЗСЛШд, см	1,20 (1,10; 1,30)	1,19 (1,00; 1,28)
ВТС ЛШ, у.о.	0,50 (0,45; 0,60)	0,45 (0,44; 0,57)
ММЛШ, г	222,00 (198,00; 250,00)	219,00 (194,00; 237,00)
ІММЛШ, г/м ²	112,00 (106,00; 129,00)	109,50 (87,00; 115,00)
ФВ, %	52,00 (45,50; 61,00)	53,45 (46,00; 60,00)
Ve/Va	0,93 (0,67; 1,03)	0,94 (0,69; 1,02)
IVRT, мс	96 (94; 106)	97 (95; 105)
E/E', ум. од.	7,14 (5,85; 8,85)	7,18 (5,90; 8,95)
ЛШд – передньо-задній розмір лівого передсердя в діастолу; КДР – кінцево-діастолічний розмір; КДО – кінцево-діастолічний об'єм, КДІ – кінцево-діастолічний індекс; КСР – кінцево-систолічний розмір; КСО – кінцево-систолічний об'єм; КСІ – кінцево-систолічний індекс; ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; ВТС – відносна товщина стінки; ММЛШ – маса міокарда ЛШ; ІММЛШ – індекс маси міокарда ЛШ; ФВ – фракція викиду; Ve/Va – співвідношення швидкостей піку E та піку A на мітральному клапані; IVRT – час ізовольомічного розслаблення; E/E' – відношення швидкості піку E до ранньої діастолічної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана.		

За розмірами та об'ємами порожнин ЛШ і лівого передсердя досліджувані групи достовірно не відрізнялися, спостерігали лише тенденцію до збільшення КДО, КДІ, КСО, КСІ ЛШ у хворих з ФП основної групи. Товщина стінок, відносна товщина стінок в обох групах були однаковими, значення індексу маси міокарда свідчило про формування гіпертрофії ЛШ у хворих з ФП основної та

контрольної груп. За величиною ФВ ЛШ групи хворих достовірно не відрізнялись, при цьому в основній групі виявлено 12,00 % хворих зі зниженою ФВ ЛШ, в контрольній групі – 13,33% ($p>0,05$). За показниками трансмітрального кровотоку встановлено переважання 1 типу (аномалія релаксації) діастолічної дисфункції міокарда ЛШ в обох групах (90% пацієнтів в основній та 91,66% в контрольній групі).

Хворі отримували терапію згідно з наказом МОЗ України №597 від 15.05.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь» [47]. У пацієнтів з постійною формою ФП для контролю ЧСС використовувались β -блокатори (метопролол в добовій дозі 50-200 мг або карведілол в добовій дозі 12,5-50 мг, або бісопролол в добовій дозі 2,5-10 мг) у вигляді монотерапії або в комбінації з дігоксином. У хворих з пароксизмальною або персистуючою формою ФП для підтримки синусового ритму використовували аміодарон.

За відсутності протипоказань використовувались інгібітори АПФ (раміприл в добовій дозі 2,5-10 мг або периндоприл в добовій дозі 2,5-10 мг), при їх непереносимості – сартани. Нітрати застосовувалися при больовому синдромі або/та при наявності ознак ішемії міокарда (іzosорбїду динітрат перорально 20-40 мг тричі на добу). В залежності від вираженості ліпідних порушень хворі отримували терапію статинами (аторвостатин 20-40 мг на добу або розувостатин 10-20 мг на добу). Діуретики та інші препарати використовувалися за показаннями. Титування дози препаратів здійснювалось відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. Дані про частоту призначення основних груп препаратів у хворих з ФП на момент включення в дослідження наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Частота призначення основних груп препаратів в обстежених пацієнтів на момент включення в дослідження, абс. (/%)

Препарат	Основна група Фармакогенетичний підбір дози ВФ (n=50)	Контрольна група Емпіричний підбір дози ВФ (n=60)
Аміодарон	8 (16%)	11 (18,33%)
β-блокатори	40 (80 %)	49 (81,67 %)
Серцеві глікозиди	7 (14%)	12 (20%)
ІАПФ	35 (70 %)	40 (66,67%)
БРА	9 (18%)	14 (23,33%)
Антагоністи кальцію	14 (28%)	14 (23,33%)
Діуретики	18 (36%)	22 (36,67%)
Нітрати	9 (18 %)	4 (6,67 %)
Статини	42 (84 %)	51 (85 %)
Тиреоїдні гормони	4 (8%)	5 (8,33%)

Через 1 рік спостереження у хворих з ФП основної та контрольної груп досліджена кумулятивна кінцева точка та окремі її компоненти: епізоди надмірної гіпокоагуляції (МНВ > 4) та геморагічні ускладнення, а також визначені показники плазмового та тромбоцитарного гемостазу у клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ. Геморагічні ускладнення при прийомі ВФ розподіляли на малі та великі кровотечі за класифікацією Fihn S.D. et al. [164].

При викладі матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження та їхнього аналізу використана термінологія, загальноприйнята і затверджена

експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я та профільних кардіологічних організацій.

2.2. Методи дослідження

Усім хворим проводили комплексне обстеження відповідно до наказу МОЗ України №597 від 15.05.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь», рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії (ESC / EACTS, 2016, 2020).

Оцінку виразності симптомів, пов'язаних з ФП, здійснювали за допомогою модифікованої шкали mEHRA (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Шкала mEHRA для оцінки симптомів при ФП

Оцінка	Симптоми	Опис
1	Відсутні	ФП не супроводжується симптомами
2а	Легкі	Нормальна повсякденна активність не порушена на тлі симптомів, що пов'язані з ФП
2б	Помірні	Нормальна повсякденна активність не порушена на тлі симптомів, що пов'язані з ФП, але пацієнта турбують прояви аритмії
3	Тяжкі	Нормальна повсякденна активність порушена на тлі симптомів, що пов'язані з ФП
4	Інвалідизуючі	Нормальна повсякденна активність неможлива

Оцінка ризику тромбоемболічних подій здійснювалась за шкалою CHA₂DS₂-VASc (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Шкала оцінки ризику інсульту та тромбоемболій при фібриляції передсердь без ураження стулок серця за шкалою CHA₂DS₂-VASc

Абревіатура	Показник		Бали
C	Congestive heart failure or left ventricular systolic dysfunction	Застійна СН / дисфункція ЛШ	1
H	Hypertension	Артеріальна гіпертензія	1
A ₂	Age	Вік ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus	Цукровий діабет	1
S ₂	Stroke or TIA or thromboembolism	Інсульт/ТІА/ТЕУ	2
V	Vascular disease	Судинна патологія (інфаркт міокарда в анамнезі, атеросклероз периферичних артерій, атеросклероз аорти)	1
A	Age 65-74 years	Вік 65-74 роки	1
Sc	Sex category (female)	Стать (жіноча стать)	1

Індекс CHA₂DS₂-VASc варіює від 0 до 9. Пероральні антикоагулянти повинні призначатися при фібриляції передсердь, якщо пацієнт має хоча б один бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Очікувана кількість інсультів за рік залежно від кількості балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc неведена в табл. 2.7.

Таблиця 2.7 – Очікувана кількість інсультів за рік залежно від кількості балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc [165].

Бали за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc	Частота інсультів (% за рік)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Оцінка ризику кровотеч проводилась за шкалою HAS-BLED (табл.2.8).

Таблиця 2.8 – Шкала оцінки геморагічних ускладнень при фібриляції передсердь HAS- BLED

Абревіатура	Показник		Бали
1	2		3
H	Hypertension	Артеріальна гіпертензія	1
A	Abnormal Liver function / Renal Disease	Порушення функції печінки/нирок по 1 балу за кожне	1 або 2

Продовження таблиці 2.8

1	2		3
S	Stroke History	Інсульт	1
B	Prior Major Bleeding	Геморагічні ускладнення	1
L	Labile INR	Лабільні рівні МНВ або протромбінового індексу	1
E	Age > 65	Похилий вік (вік ≥ 65 років)	1
D	Medication Usage Predisposing to Bleeding / Alcohol Usage History	Застосування інших лікарських засобів та зловживання алкоголю	1 або 2

Результат у 3 бали і більше асоційований з високим ризиком розвитку кровотечі (3,74 кровотечі на 100 пацієнтів). Результат у 2 бали і менше — немає значного підвищення ризику кровотеч (1,88 кровотечі на 100 пацієнтів), але необхідний ретельний контроль.

Показники коагулограми досліджували на апараті Coag Chrome 3003 щомісяця у клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ. Визначали наступні параметри: протромбіновий час; протромбіновий індекс; МНВ; фібриноген

Для проведення хронометричних визначень застосовано методику вимірювання часу оптичної густини, що відбувається по ходу реакції звертання з одночасним аналізом кінетики даної реакції. Програма апарату контролює хід реакції від моменту добавки пускового реагенту до моменту завершення ходу реакції звертання. Для вимірювань з використанням хромогенних субстратів використовувалось вимірювання кінетики колориметричної реакції з

обмеженням тривалості. Після визначення швидкості змін абсорбції матеріалу проби, відбувався її відповідний перерахунок по відношенню до швидкості змін абсорбції еталонного матеріалу й проведення фінального результату.

Значення TTR (час перебування МНВ в терапевтичному діапазоні, %) обчислювали за методом Rosendaal та співавт. В основі методу лежить припущення про лінійну залежність між двома сусідніми значеннями МНВ, а саме що між візитами пацієнта МНВ динамічно змінюється кожного дня на одне й те саме значення. На основі цього припущення можна вирахувати МНВ за кожен окремий день. TTR розраховувалось як кількість днів у межах терапевтичного діапазону поділена на загальну кількість днів прийому ВФ. [163]. Адекватною вважали антикоагуляцію при рівні TTR $\geq 70\%$.

Бал за шкалою SAMe-TT₂R₂. Для всіх хворих було розраховано бал за шкалою SAMe-TT₂R₂ відповідно до оригінального джерела [117]. Фактори, що входять в шкалу SAMeTT₂R₂, наведені в таблиці 2.9.

Таблиця 2.9 – Шкала SAMe-TT₂ R₂

Абревіатура	Показник		Бали
S	Sex female	Жіноча стать	1
A	Age <60	Вік, молодший 60 років	1
Me	Medical history	Понад 2 супутні захворювання (АГ, ІХС, інфаркт міокарда, АПАНК, ХСН, інсульт в анамнезі, цукровий діабет, захворювання печінки/нирок)	1
T	Treatment	Взаємодіючі ліки (наприклад, аміодарон)	1
T ₂	Tobacco use	Паління	2
R ₂	Race	Раса (не європеїдна)	2
Примітка. АГ – артеріальна гіпертензія; ІХС – ішемічна хвороба серця; АПАНК – атеросклероз периферичних артерій кінцівок; ХСН – хронічна серцева недостатність.			

Значення індексу $SAMe-TT_2 R_2 \geq 2$ свідчило про можливий незадовільний контроль МНВ.

Поліморфізми генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих з ФП визначали у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ. Зразки ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові за допомогою набору реагентів ПРОБА-РАПІД-ГЕНЕТИКА (ООО «НПО ДНК-Технологія»). Ампліфікацію фрагментів ДНК, що містять поліморфні ділянки, проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу наборами Фармакогенетика Варфарин (ООО «НПО ДНК-Технологія») в термоциклері CFX-96 (BioRad) з флуоресцентною схемою детекції. В пробірки вносили по 20 мкл попередньо відцентрифугованої відповідної суміші для ампліфікації. Окремо готували суміш ПЦР-буферу з Taq-АТ-полімеразою у співвідношенні 20:1 і центрифугували її протягом 1-3 сек. У пробірки із сумішшю для ампліфікації додавали по 10 мкл суміші ПЦР-буферу з Taq-АТ-полімеразою. У кожну пробірку вносили по 1 краплі (20 мкл) мінерального масла. У відповідні пробірки додавали по 5 мкл виділеного зі зразків препарату ДНК наконечниками з аерозольним бар'єром. Ті ж самі маніпуляції проводили з контрольним зразком. Після центрифугування протягом 1-3 сек. здійснювали ампліфікацію. Реєстрація результатів ПЦР проводилася автоматично програмним забезпеченням.

Агрегатометрія. Показники агрегації тромбоцитів досліджувались на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (виробник ЗАТ «СОЛАР») у клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ.

В основу роботи агрегометра покладено метод оптичної турбідиметричної детекції (за методом G. Born) з автоматичною реєстрацією *in vitro* зміни оптичної щільності плазми крові пацієнта, збагаченої тромбоцитами, до та після додавання до неї індуктора агрегації. За індуктор агрегації тромбоцитів

застосовували два реагенти:

- водний розчин адреналіну гідротартрата, у кінцевій концентрації $5,0 \times 10^{-6}$ моль / л, який готували *ex tempore* з ампульного розчину адреналіну гідротартрату; для цього ампульний розчин адреналіну в об'ємі 0,1 мл вносили в пробірку з 0,9 % розчином натрію хлориду в об'ємі 9,9 мл та ретельно перемішували;

- водний розчин аденозин-5'-дифосфат динатрієвої солі в кінцевій концентрації розчину $10,0 \times 10^{-6}$ моль / л; концентрацію розчину перевіряли за допомогою спектрофотометру (СФ-46, ЛОМО, 1992) шляхом визначення величини поглинання.

Біологічну рідину пацієнта отримували з кубітальної вени одноразовою сухою стерильною силіконованою голкою. Повільно переносили в суху пластикову центрифужну пробірку, що вміщувала стабілізуючу рідину. В якості стабілізуючої рідини використовували 3,8 % водний розчин лимоннокислого 3-х заміщеного натрію 0,1 моль / л в співвідношенні: 1 частина стабілізуючої рідини до 9 частин біологічної. Надалі вміст пробірки ретельно перемішували. Стабілізована кров зберігалась не більше однієї години при кімнатній температурі.

Центрифугування стабілізованої крові проводили в режимі 1000 об. / хв. (100 g) протягом 6 хвилин задля отримання багаті на тромбоцити плазми крові. Надосадна рідина вважалась плазмою, що багата на тромбоцити, яку переносили за допомогою піпеткового дозатора з пластиковими одноразовими наконечниками в полістиролові кювети в об'ємі 0,4 мл та зберігали в термостаті (37°C). Надалі для отримання плазми крові, бідної на тромбоцити, проводили повторне центрифугування пробірок із залишковим біологічним матеріалом стабілізованої крові, в режимі 3000 об. / хв. (1200 – 1400 g) протягом 15 хвилин. Отриману надосадну рідину вважали бідною на тромбоцити плазмою, яку

ретельно відбирали піпетковим дозатором з пластиковим одноразовим наконечником в об'ємі 0,5 мл в полістиролові кювети для дослідження агрегації. Кювети з бідною на тромбоцити плазмою залишали в термостаті (37°C) до початку реєстрації.

З метою калібрування апарату в кюветне відділення аналізатору встановлювали кювети з плазмою, бідної на тромбоцити. Після калібрування проводили встановлення кювети з попереднім додаванням магнітного одноразового якоря для перемішування плазми, багатой на тромбоцити. Впродовж 20 – 40 с автоматично розраховувалась кількість тромбоцитів. За умов наявності спонтанної агрегації реєстрацію призупиняли та процес проводили спочатку. У разі необхідності проводили корекцію кількості тромбоцитів у межах 200 – 250 тис. / мл.

Надалі домішували індуктор агрегації тромбоцитів у об'ємі 0,05 мл відповідної концентрації. У одну кювету додавали один індуктор агрегації тромбоцитів відповідної концентрації. Запис агрегації одного зразка плазми проводився впродовж 10 хв. в автоматичному режимі.

В результаті аналізу отримували агрегатограму – графічне відображення зміни коефіцієнту світлопропускання дослідженого розчину в часі. Для кожного зразка плазми крові процедуру повторювали, відповідно до кількості індукторів. Термін зберігання тромбоцитарної плазми при кімнатних умовах і температурі 37°C не перевищував три години після отримання проби крові.

За допомогою комп'ютерної програми вивчались такі параметри стимульованої агрегації тромбоцитів: ступінь (%), швидкість за 30 с (%/хв) та час максимальної агрегації тромбоцитів (хв:с). Результати досліджень фіксували в реєстраційному журналі, електронних та паперових носіях.

Концентрація D-димера. Рівень D-димера в плазмі крові визначали за допомогою набору реагентів «D-димер - ІФА - БЕСТ» (АТ «ВЕКТОР-БЕСТ»)

методом твердофазного імуноферментного аналізу на апараті ImmunoChem-2100 у клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ.

Принцип методу заснований на одностадійному «сендвіч» варіанті твердофазного імуноферментного аналізу. В лунки планшета з іммобілізованими моноклональними антитілами вносили калібрувальні та контрольний зразки з відомими концентраціями D-димеру, досліджувані зразки плазми, пероксидазний кон'югат антитіл до D-димеру. Створені імунні комплекси «моноклональні антитіла - D-димер - кон'югат» після відмивання надлишку кон'югату виявляли ферментативною реакцією пероксидази з перекисом водню в присутності тетраметилбензидину. Після зупинки пероксидазної реакції стоп-реагентом вимірювали оптичну щільність розчину в лунках. Ступінь зафарбування пропорційна концентрації D-димеру в зразку. Концентрація D-димеру в зразках розраховувалась на підставі калібрувального графіку.

Було використано два порогових значенням концентрації D-димера: фіксоване на рівні 500 нг/мл та кориговане за віком.

Електрокардіографія. Дослідження проводилось на електрокардіографі Heart Mirror 31КО у 12 відведеннях. Визначали водій ритму, частоту серцевих скорочень, порушення ритму і провідності, ознаки гіпертрофії, ішемічних і рубцових змін міокарда.

Еходоплеркардіографія. Дослідження структурно-функціонального стану серця проводось на ультразвуковому діагностичному сканері ESAOTE MyLab 50 за рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації (2019) [166]. Реєстрація зображення здійснювалась у М- і В-режимах із парастернальної та апікальної позиції зі швидкістю 50 см/с, в імпульсно-хвильовому і постійно-хвильовому доплер-режимах зі швидкістю 100 см/с. Для усунення впливу ЧСС

на часові показники проводили їх корекцію співвідношенням до квадратного кореня з RR. Вимірювання проводилось у 3 послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням показників. Параметри систолічної і діастолічної функції серця визначали в положенні хворого на лівому боці.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером для верифікації діагнозу ФП проводилось за стандартною методикою на апараті «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна).

2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J) за загальноприйнятою методикою. Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для визначення відмінностей у дозі ВФ між пацієнтами з різним генотипом використовувався ранговий аналіз Краскела-Уоліса з подальшим попарним співставленням за допомогою U-критерію Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні для множинних порівнянь.

Кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q25; Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу. Якісні показники наводили у вигляді абсолютних та відносних частот, абс. (%). Порівняння якісних показників та оцінку відповідності розподілу генотипів очікуваним значенням

за рівновагою Харді-Вайнберга проводили за допомогою критерію χ^2 з поправкою Йейтса.

Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального). З метою оцінки точності методів підбору дози ВФ розраховували абсолютну та відносну помилки прогнозу. Для кількісної оцінки взаємозв'язку між впливом певного чинника та видом патологічних змін проводили аналіз відносного ризику (RR) з визначенням 95% довірчого інтервалу (CI).

Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 У МЕШКАНЦІВ МІСТА ЗАПОРІЖЖЯ

На сьогодні в усьому світі активно проводяться дослідження щодо поширеності генотипів CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 серед різних популяцій, а також впливу їх на призначення дози непрямих антикоагулянтів. Отримані дані свідчать про значне варіювання алельних варіантів залежно від расової і територіально-географічної приналежності пацієнтів [137, 167, 168]. Одне із завдань цих досліджень – встановлення ролі конкретного генетичного варіанту в метаболізмі ВФ серед даної популяції. Це необхідно враховувати при визначенні дози препарату – носійство алельних варіантів, які рідко зустрічаються у даному регіоні, перевіряти не доцільно, оскільки їх внесок у метаболізм ВФ є мінімальним.

Для виконання цього напрямку у дослідження залучено 150 осіб віком 46 (26; 58) років (чоловіків – 62, жінок – 88), які проходили профілактичний огляд у Діагностичному центрі «Здоров'я» на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та надали інформовану згоду на участь.

Розподіл частот генотипів поліморфних маркерів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у мешканців Запорізької області наведено в табл. 3.1. За результатами генотипування поліморфізму гена CYP2C9*2 гомозиготи за диким алелем (генотип С/С) виявлені у 116 (77,3%) випадках, гетерозиготи (С/Т) – у 34 (22,7%), гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) у жодному випадку. Частота алеля С склала 88,7%, алеля Т – 11,3%. При дослідженні поліморфізму гена CYP2C9*3 гомозиготи за диким алелем (А/А) виявлені у 133 (88,7%) випадках,

гетерозиготи (A/C) – у 16 (10,7%), гомозиготи за мутантним алелем (C/C) – у 1 (0,6%). Частота алеля А – 94,0%, алеля С – 6,0%.

Таблиця 3.1 – Порівняння частот генотипів поліморфних маркерів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 з розрахованими частотами (HWE) за рівновагою Харді-Вайнберга

Генотипи	Випадки	HWE	χ^2	p
	n = 150	n = 150		
CYP2C9*2 (C/T)				
C/C	116 / 0,773	118 / 0,786	2,45	0,29
C/T	34 / 0,227	30 / 0,201		
T/T	0 / 0	2 / 0,013		
CYP2C9*3 (A/C)				
A/A	133 / 0,887	133 / 0,884	0,44	0,80
A/C	16 / 0,107	16 / 0,112		
C/C	1 / 0,006	1 / 0,004		
CYP4F2 (C/T)				
C/C	84 / 0,560	81 / 0,543	1,20	0,55
C/T	53 / 0,353	58 / 0,388		
T/T	13 / 0,087	10 / 0,069		
VKORC1 (G/A)				
G/G	57 / 0,380	60 / 0,397	0,79	0,67
G/A	75 / 0,500	70 / 0,467		
A/A	18 / 0,120	20 / 0,137		

За результатами генотипування поліморфізму гена CYP4F2 гомозиготи за диким алелем (генотип C/C) виявлені у 84 (56,0%), гетерозиготами (C/T) були

53 (35,3%) хворих, а гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) – 13 (8,7%). Частота алеля С – 73,7%, алеля Т – 26,3%.

За результатами генотипування поліморфізму гена VKORC1 гомозиготами за диким алелем (генотип G/G) були 57 (38,0%) обстежених, гетерозиготами (G/A) – 75 (50,0%), гомозиготами (A/A) – 18 (12,0%). Частота алеля G – 63,0%, алеля A – 37,0%.

Як видно із таблиці 3.1 розподіл частот генотипів поліморфних маркерів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 відповідав рівновазі Харді-Вайнберга, що свідчить про відсутність помилок при формуванні вибірок та генотипуванні.

Визначено, що статистично вірогідних відмінностей за розподілом частот генотипів між особами чоловічої і жіночої статі та між групами осіб різного віку не виявлено.

Наступним етапом було проведення порівняльної оцінки отриманих частот генотипів у населення України та в інших етнічних групах, досліджених рядом авторів.

Поширеність алелів гена CYP2C9 наведена в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Поширеність алелів гена CYP2C9 серед різних етнічних груп

Поліморфізм	Регіон	Частота алелів		p-рівень
1	2	3		4
C/T	Наше дослідження	C=0,887	T=0,113	–
	Україна [137]	C=0,915	T=0,085	p>0,05
	Америка [168]	C=0,992	T=0,008	p<0,05
	Східна Азія [168]	C=0,998	T=0,002	p<0,05

Продовження таблиці 3.2

1	2	3		4
	Південна Азія [168]	C=0,929	T=0,071	p>0,05
	Європа [168]	C=0,873	T=0,127	p>0,05
	Центральна Азія [168]	C=0,840	T=0,160	p<0,05
	Океанія [168]	C=1,000	T=0	p<0,05
	Африка [168]	C=0,995	T=0,005	p<0,05
A/C	Наше дослідження	A=0,931	C=0,069	–
	Україна [137]	A=0,925	C=0,074	p>0,05
	Америка [168]	A=0,984	C=0,016	p>0,05
	Східна Азія [168]	A=0,957	C=0,043	p>0,05
	Південна Азія [168]	A=0,899	C=0,101	p>0,05
	Європа [168]	A=0,914	C=0,086	p>0,05
	Центральна Азія [168]	A=0,933	C=0,067	p>0,05
	Океанія [168]	A=0,953	C=0,065	p>0,05
	Африка [168]	A=1,000	C=0	p<0,05

Як видно із таблиці 3.2, частота реєстрації алелів за поліморфізмом С/Т була однаковою у Запорізькій, загальноукраїнській популяції, Європі та Південній Азії. В той же час у порівнянні з нашим дослідженням в Америці, Східній Азії, Океанії та Африці була більш поширеною алель С, а в центральній Азії – алель Т. За поліморфізмом А/С вірогідної різниці частот алелів між різними іншими географічними регіонами встановлено не було, за винятком Африки, де алель С не зустрічалась.

Поширеність алелів гена VKORC1 серед різних етнічних груп наведена в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Поширеність алелів гена VKORC1 серед різних етнічних груп

Поліморфізм	Регіон	Частота алелів		p-рівень
G/A	Наше дослідження	G=0,630	A=0,370	–
	Україна [137]	G=0,610	A=0,390	p>0,05
	Афро-американці [19]	G=0,900	A=0,100	p<0,05
	Європейці [167]	G=0,578	A=0,422	p>0,05
	Латиноамериканці [169]	G=0,670	A=0,330	p>0,05
	Японці [170]	G=0,080	A=0,920	p<0,05
	Єгиптяни [20]	G=0,540	A=0,460	p>0,05
	Індійці [21]	G=0,908	A=0,092	p<0,05

Поширеність алелів G та A гена VKORC1 варіює у різних географічних регіонах. Так, мутантний алель A домінує у японців, рідше зустрічається у єгиптян, українців (у нашому дослідженні та в цілому у популяції), європейців та латиноамериканців, дуже рідко – у афро-американців та майже не зустрічається в індійців.

Поширеність алелів гена CYP4F2 наведена в табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Поширеність алелів гена CYP4F2 серед різних етнічних груп

Поліморфізм	Регіон	Частота алелів		p-рівень
		C	T	
C/T	Наше дослідження	C=0,737	T=0,263	–
	Америка [168]	C=0,902	T=0,098	p<0,05
	Східна Азія [168]	C=0,708	T=0,292	p>0,05
	Південна Азія [171]	C=0,587	T=0,413	p>0,05
	Європа [171]	C=0,710	T=0,290	p>0,05
	Центральна Азія [168]	C=0,597	T=0,403	p<0,05
	Океанія [168]	C=0,387	T=0,613	p<0,05
	Африка [168]	C=0,930	T=0,070	p<0,05

Частота поліморфних алелів гена CYP4F2 співставна у нашому дослідженні, Європі, Східній та Південній Азії. В Америці та Африці частіше зустрічається алель C, в Центральній Азії та Океанії – алель T у порівнянні із Запорізьким регіоном.

Отже, у Запорізькому регіоні більш розповсюдженими є поліморфізми генів CYP4F2 (C/C – 56,0%, C/T – 35,3%, T/T – 8,7%) і VKORC1 (G/G – 38,0%, G/A – 50,0%, A/A – 12,0%), тоді як поширеність поліморфізмів CYP2C9*2 (C/C – 77,3%, C/T – 22,7%, T/T – 0%) і CYP2C9*3 (A/A – 88,7%, A/C – 10,7%, C/C – 6,0%) значно менша. Частота реєстрації поліморфних варіантів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 варіює у різних географічних регіонах, що обґрунтовує доцільність визначення цих генотипів для кожної популяції. Виявлення зазначених поліморфізмів дозволить визначати початкову індивідуальну дозу варфарину, яка є безпечною для застосування, при збереженні високої ефективності для профілактики тромбозів і тромбоемболій. Використання даних фармакогенетичного тестування дає можливість виявити пацієнтів з різним типом метаболізму ВФ. Такий підхід в поєднанні з регулярним визначенням величини МНО надасть можливість значно прискорити підбір адекватної дози варфарину і уникнути можливих небажаних реакцій.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних працях: [172, 173, 174].

РОЗДІЛ 4

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ТЕРАПІЇ ВАРФАРИНОМ
У ХВОРИХ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ ПІДБОРІ ДОЗИ
ЕМПІРИЧНИМ МЕТОДОМ**

4.1 Частота поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 та їх взаємозв'язок з добовою дозою варфарину у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози емпіричним методом

Частота поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих з ФП та емпіричним підбором дози ВФ наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Частота поліморфізмів генів, пов'язаних з метаболізмом ВФ у пацієнтів з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом, абс. (%)

Поліморфізм генів	Гомозиготи за диким алелем	Гетерозиготи	Гомозиготи за мутантним алелем
CYP2C9*2	46 (76,67%)	13 (21,67%)	1 (1,67%)
CYP2C9*3	52 (86,67%)	7 (11,67%)	1 (1,67%)
CYP4F2	40 (66,67%)	18 (30%)	2 (3,33%)
VKORC1	25 (41,67%)	28 (46,67%)	7 (11,67%)

За результатами генотипування гена CYP2C9*2, гомозиготні за диким алелем дикого (генотип С/С) виявлені у 46 (76,67%) випадках, гетерозиготи (С/Т) – у 13 (21,67%), гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) – у 1 (1,67%) випадку. При дослідженні поліморфізму гена CYP2C9*3 гомозиготи за диким алелем (А/А) були виявлені у 52 (86,67%) випадках, гетерозиготи (А/С) – у 7 (11,67%), гомозиготи за мутантним алелем (С/С) – у 1 (1,67%) випадку.

Поліморфізм гена CYP4F2 був виявлений у 20 (33,33%) пацієнтів, гетерозиготний (С/Т) у 18 (30%) пацієнтів та гомозиготний за мутантним алелем (Т/Т) – 2 (3,33%), 40 (66,67%) пацієнтів мали дикий генотип (С/С). Мутацію гена VKORC1 було виявлено у 35 (58,34%) пацієнтів: 28 (46,67%) гетерозигот (G/A) та 7 (11,67%) гомозигот (A/A) відповідно. У 25 (41,67%) (G/G) мутацій не виявлено.

Розподіл генотипів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 відповідав рівновазі Харді-Вайнберга, що свідчить про відсутність помилок у формуванні вибірки та генотипуванні (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Порівняння частот генотипів поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 з розрахунковими частотами рівноваги Харді-Вайнберга у пацієнтів з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом

Генотип	Фактичний розподіл	Очікуваний розподіл	χ^2	p
	n = 60	n = 60		
1	2	3	4	5
CYP2C9 * 2 (C/T)				
C/C	46 / 0,767	46 / 0,766	0,01	0,99
C/T	13 / 0,217	13 / 0,219		
T/T	1 / 0,017	1 / 0,016		
CYP2C9 * 3 (A/C)				
A/A	52 / 0,867	51 / 0,856	1,52	0,47
A/C	7 / 0,117	8 / 0,139		
C/C	1 / 0,017	1 / 0,006		

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5
CYP4F2 (C/T)				
C/C	40 / 0,667	40 / 0,667	0,0002	0,99
C/T	18 / 0,300	18 / 0,299		
T/T	2 / 0,033	2 / 0,034		
VKORC1 (G/A)				
G/G	25 / 0,417	25 / 0,423	0,04	0,98
G/A	28 / 0,467	28 / 0,456		
A/A	7 / 0,117	7 / 0,123		

Такий розподіл поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 був співставним з групою умовно здорових осіб.

Статистично значуща різниця в добовій дозі ВФ була встановлена залежно від генотипів VKORC1 та CYP4F2 (рис. 4.1, 4.2).

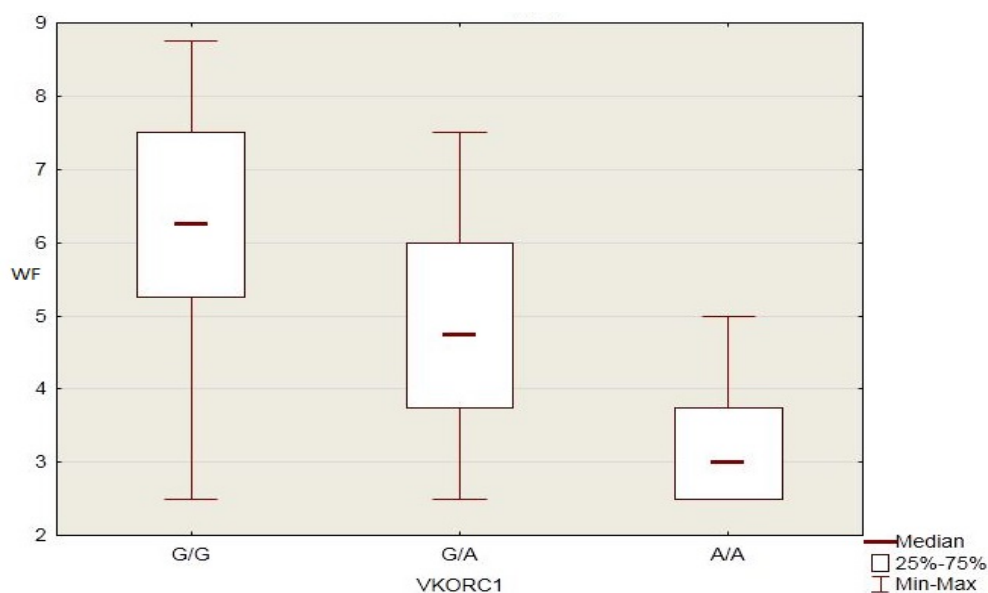


Рисунок 4.1 – Доза ВФ (мг) залежно від поліморфізмів VKORC1.

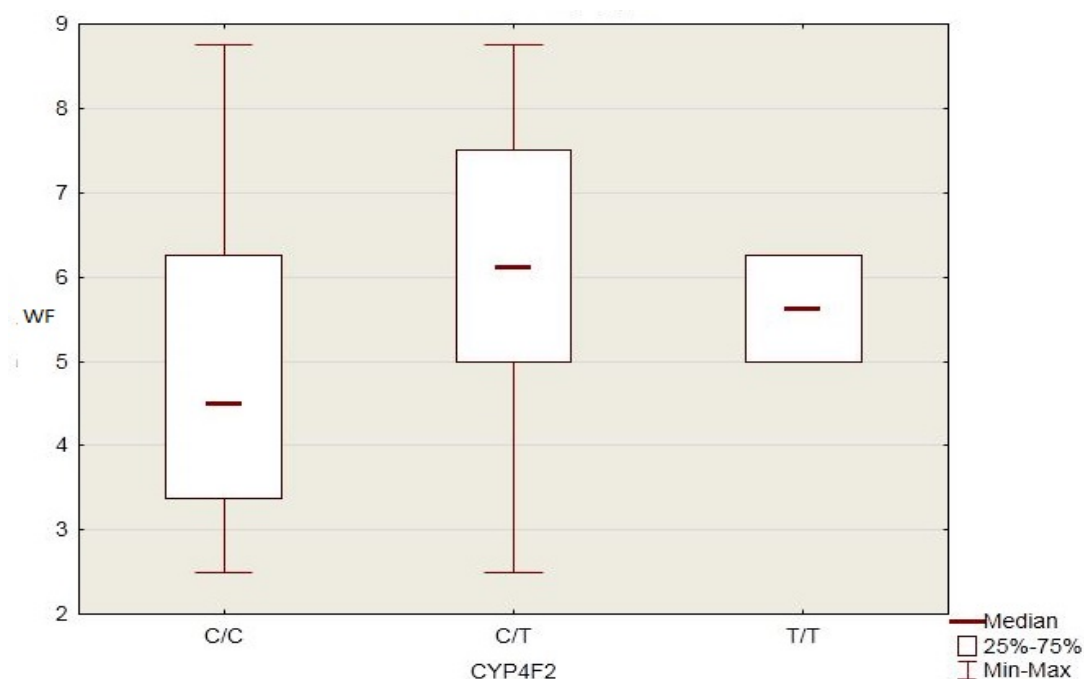


Рисунок 4.2 – Доза ВФ (мг) залежно від поліморфізмів CYP4F2.

Для пацієнтів з генотипом VKORC1 G/G середня добова доза становила 6,25 (5,13; 7,50) мг, з генотипом G/A – 4,75 (3,75; 6,00), з генотипом A/A – 3,000 (2,50; 3,75) мг ($p < 0,05$). Для генотипу CYP4F2 середня добова доза становила 4,50 (3,25; 6,25) мг, з генотипом C/T – 6,13 (5,00; 7,50), з генотипом T/T – 5,63 (5,00; 6,25) мг. Значної різниці в добовій дозі ВФ залежно від генотипів CYP2C9 не виявлено.

Щоб визначити внесок кожного поліморфного локуса, було розраховано відношення шансів потрапити у групу з добовою дозою ВФ, більшою або меншою за медіану. Було виявлено, що значний внесок у терапевтичну дозу ВФ вносять поліморфізми генів VKORC1 та CYP4F2. Наявність алеля VKORC1 A збільшує ймовірність дози ВФ менше 5 мг у 7,00 разів (CI 1,98 – 24,72; $p < 0,05$), тоді як мутантний алель T CYP4F2 збільшує ймовірність дози ВФ більше ніж

медіана у 6,26 рази (СІ 1,58 – 24,78; $p < 0,05$). Не спостерігалось статистично значущого внеску генів CYP2C9 у алельний поліморфізм у дозування ВФ.

Таким чином, у пацієнтів з ФП та традиційним підбором дози ВФ поліморфізм гена VKORC1 асоціюється з нижчою добовою дозою варфарину, а поліморфізм гена CYP4F2 – з більшою дозою. Не було виявлено статистично значущого внеску мутацій гена CYP2C9 у дозуванні варфарину.

4.2. Взаємозв'язок клінічних та генетичних чинників зі стабільністю антикоагуляції та розвитком геморагічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози варфарину емпіричним методом

Клінічні особливості хворих з ФП, яким доза ВФ підібрана емпіричним методом, наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Особливості хворих з ФП у групі підбору дози варфарину емпіричним методом згідно зі шкалою Same-TT₂ R₂ (n=60)

Показник, одиниці вимірювання	M±m, Me (Q25; Q75)
Середній бал за шкалою CHA ₂ DS ₂ –VASC	3,43 ± 0,18
Середній бал за шкалою HAS-BLED	2,20 ± 0,13
Середній бал за шкалою Same-TT ₂ R ₂	1,37 ± 0,10
Медіана TTR, %	72,00 (60,00; 79,50)
Медіана дози ВФ, мг	5,00 (3,75; 6,25)

Як видно із таблиці 4.3, основу когорти склали хворі з ФП високого тромботичного ризику, середній бал за шкалою CHA₂DS₂-VASC склав 3,43 ±

0,18. Це обумовлено значною частотою наявності основних серцево-судинних захворювань. Так, артеріальна гіпертензія зустрічалась у 93,3% хворих, ішемічна хвороба серця у 31,7% та хронічна серцева недостатність у 66,7% пацієнтів. Порушення вуглеводного обміну мали 20% хворих.

Середній бал за шкалою HAS-BLED становив $2,20 \pm 0,13$, за шкалою SAME-TT2R2 склав $1,37 \pm 0,10$. Медіана дози ВФ склала 5,00 (3,75; 6,25) мг. При цьому медіана TTR склала 72,00 (60,00; 79,50) %. Його значення понад 70 % зафіксовано у 34 хворих з ФП. Серед препаратів, що впливають на метаболізм ВФ, 11 (18,33%) хворих з ФП приймали аміодарон, 51 (85,00%) – статини.

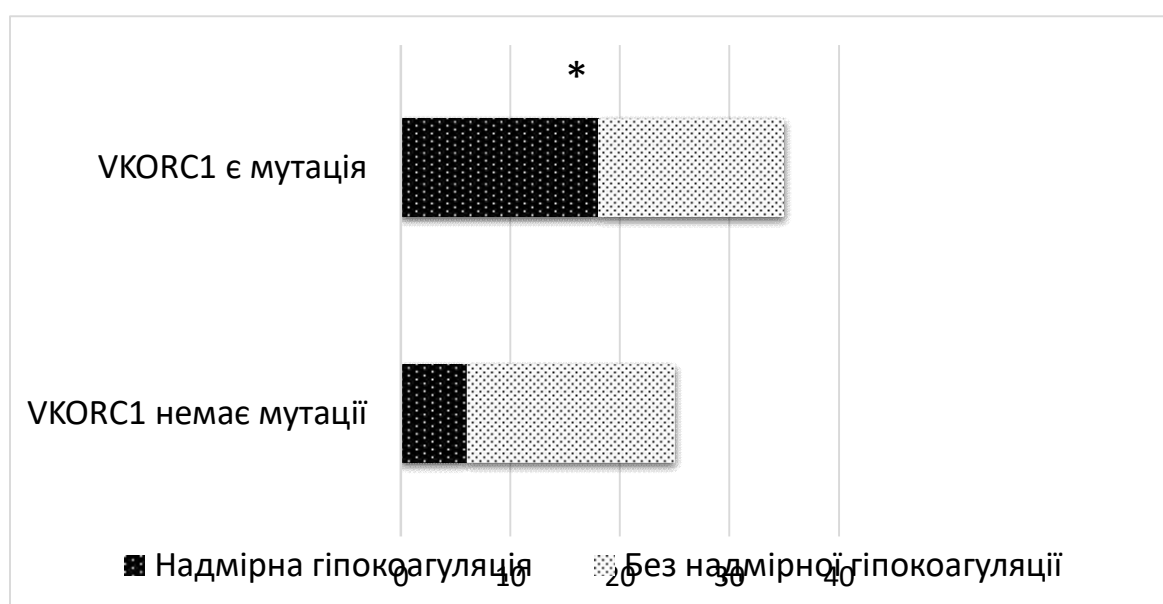
Для оцінки впливу клінічних чинників на стабільність антикоагуляції було враховано фактори, що входять до шкали SAME-TT2R2. Встановлено, що медіани TTR у групах хворих з балом за шкалою SAME-TT2R2 < 2 ($n = 33$) та з балом за шкалою SAME-TT2R2 ≥ 2 ($n = 27$) достовірно не відрізнялись (74% та 68% відповідно; $p > 0,05$). Разом з тим, у групі з прогнозованим лабільним МНВ зареєстровано достовірно більше кількості хворих зі значенням TTR $< 70\%$ (59,36% проти 30,30%; $\chi^2 = 5,07$; $p < 0,05$). При цьому оцінка за шкалою SAME-TT2R2 ≥ 2 підвищувала ризик незадовільного контролю МНВ у 1,96 рази (CI 1,05 – 3,63; $p < 0,05$). При дослідженні впливу окремих складових шкали SAME-TT2R2 не було виявлено їх суттєвого впливу на розвиток нестабільності антикоагуляції. Взаємозв'язку TTR з поліморфізмами генів CYP2C9, CYP4F2 та VKORC1 не виявлено. Взаємозв'язок TTR з клінічними та генетичними чинниками у хворих з ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при підборі дози емпіричним методом наведено в таблиці. 4.4.

Таблиця 4.4 – Взаємозв'язок TTR з клінічними та генетичними чинниками у хворих з ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при підборі дози емпіричним методом

Групи	Загальна кількість хворих	Медіана TTR	p	Кількість хворих з незадовільним контролем	χ^2 ; p
SAMe-TT2R2 < 2	33	74,00 (63,50; 81,50)%	p>0,05	10 (30,30%)	$\chi^2 = 5,07$; p<0,05
SAMe-TT2R2 \geq 2	27	68,00 (58,00; 75,00)%	p>0,05	16 (59,26%)	
VKORC1 є мутація	35	70,01 (58,00; 77,22)%	p>0,05	17 (48,57%)	$\chi^2 = 0,94$; p>0,05
VKORC1 немає мутації	25	73,10 (64,50; 80,50)%	p>0,05	9 (36,00%)	
CYP4F2 є мутація	20	71,00 (60,50; 82,50)%	p>0,05	9 (45,00%)	$\chi^2 = 0,008$; p>0,05
CYP4F2 немає мутації	40	72,50 (59,30; 79,50)%	p>0,05	17 (42,50%)	
CYP2C9*2 є мутація	14	73,50 (63,80; 84,25)%	p>0,05	4 (28,57%)	$\chi^2 = 0,93$; p>0,05
CYP2C9*2 немає мутації	46	70,00 (58,80; 77,25)%	p>0,05	22 (47,83%)	
CYP2C9*3 є мутація	8	75,50 (66,80; 82,00)%	p>0,05	2 (25,00%)	$\chi^2 = 0,55$; p>0,05
CYP2C9*3 немає мутації	52	70,50 (59,30; 79,50)%	p>0,05	24 (46,15%)	

Епізоди надмірної гіпокоагуляції (MNV > 4) протягом року зафіксовано у 24 (40%) хворих з ФП 1 групи. Оцінка за шкалою HAS-BLED у хворих з епізодами надмірної гіпокоагуляції та без них достовірно не відрізнялася

($p > 0,05$). Встановлено, що надмірна гіпокоагуляція достовірно частіше розвивалася у групі хворих – носіїв поліморфного алеля А гена VKORC1 у порівнянні з диким генотипом G/G (51,43% проти 24,00%; $\chi^2 = 4,57$; $p < 0,05$) (рис. 4.3). При цьому наявність мутантного алеля А гена VKORC1 підвищувала ризик виникнення надмірної гіпокоагуляції у 2,14 рази (RR=2,14; CI 1,06 – 4,69; $p < 0,05$). Взаємозв'язку генотипів CYP2C9, CYP4F2 з епізодами надмірної гіпокоагуляції не виявлено.



Примітка: * - різниця між групами достовірна за критерієм χ^2 .

Рисунок 4.3 – Взаємозв'язок алелів гена VKORC1-1639 (G/A) з розвитком надмірної гіпокоагуляції на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при підборі дози ВФ емпіричним методом.

Серед клінічних факторів, що мають зв'язок із чутливістю до варфарину, достовірний вплив на розвиток надмірної гіпокоагуляції чинив прийом аміодарону ($\chi^2=3,13$; $p < 0,05$) з відносним ризиком RR=1,83 (CI 1,01 – 3,35;

$p < 0,05$). Взаємозв'язку інших клінічних факторів, таких як вік, стать, зріст, вага, коморбідність, прийом статинів з розвитком надмірної гіпокоагуляції не встановлено.

Таким чином, оцінювання за шкалою SAmе-TT2R2 може бути корисним у прогнозуванні незадовільного контролю МНВ, у той час як визначення поліморфізмів гена VKORC1 – у розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції у хворих з ФП, що отримують ВФ.

Протягом року геморагічні ускладнення (незначна кровотеча) мали місце у 29 (48,33%) пацієнтів з ФП (рис. 4.4), що включало підшкірні гематоми у 11 (18,33%), гемофтальмію у 5 (8,33%), кров у калі – у 4 (6,67) %), носові та ясенні кровотечі – у 12 (20 %) пацієнтів, гематурію – у 2 (3 %).

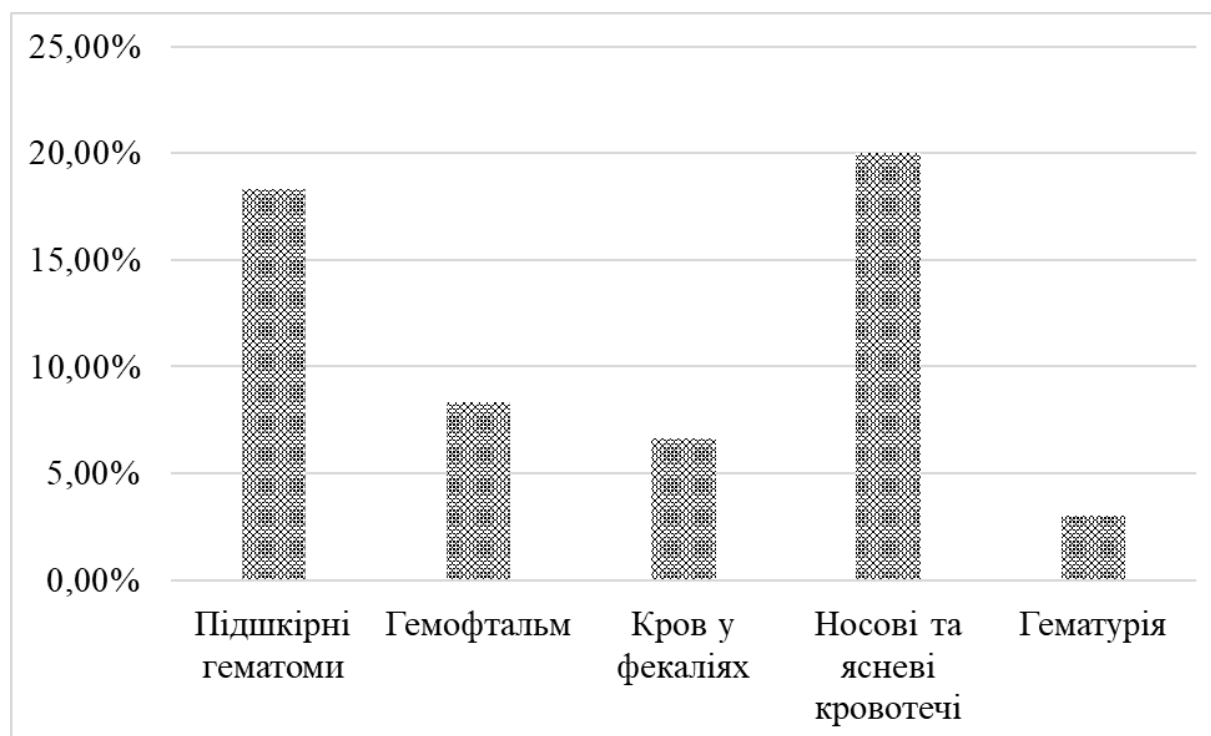
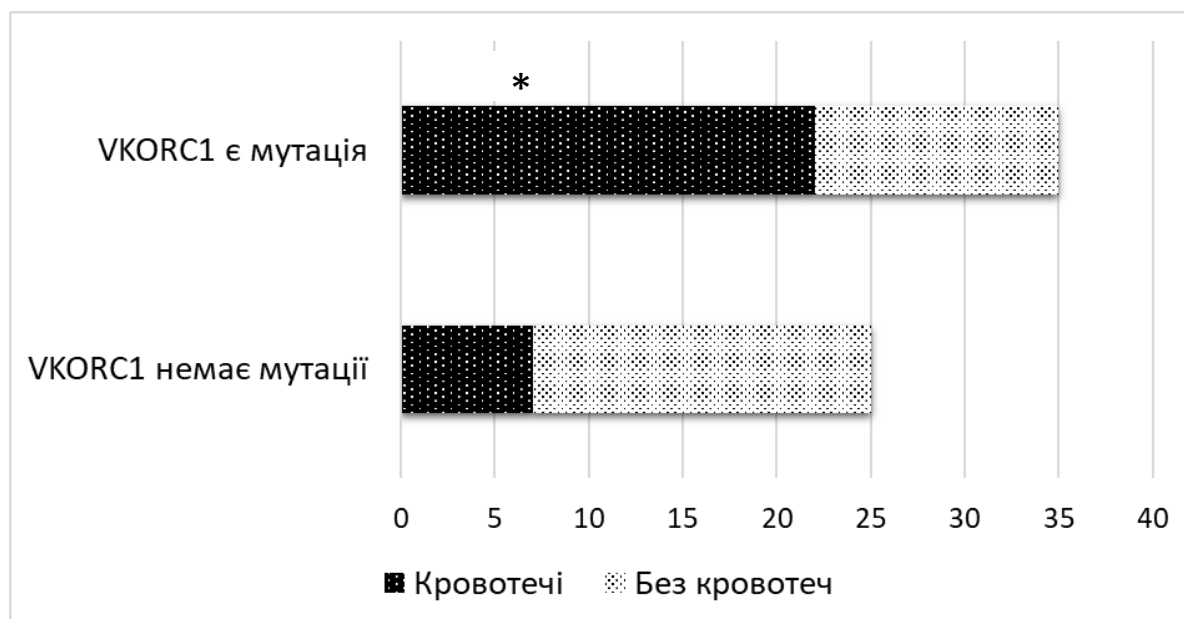


Рисунок 4.4 – Структура кровотеч у пацієнтів з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом.

Великих кровотеч не спостерігалось. Тромбоемболічні ускладнення не реєструвалися, хоча ризик інсульту протягом року для наших пацієнтів становив 4% (середній бал CHA2DS2-VASC більше 3).

Частота кровотеч залежно від мутації гена VKORC1 у пацієнтів з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом наведена на рис. 4.5. У нашому дослідженні кровотечі виникали значно частіше у групі пацієнтів з мутацією гена VKORC1: 60% проти 28% відповідно ($\chi^2 = 4,78$; $p < 0,05$). У зв'язку з цим ми визначили відносний ризик геморагічних ускладнень у пацієнтів з мутацією гена VKORC1. Встановлено, що відносний ризик кровотечі становить 2,14 (СІ 1,08 – 4,25; $p < 0,05$), що підтверджує значний вплив генетичного фактора на ймовірність розвитку цього ускладнення терапії ВФ. Не було виявлено зв'язку між частотою кровотеч та поліморфізмами інших генів.

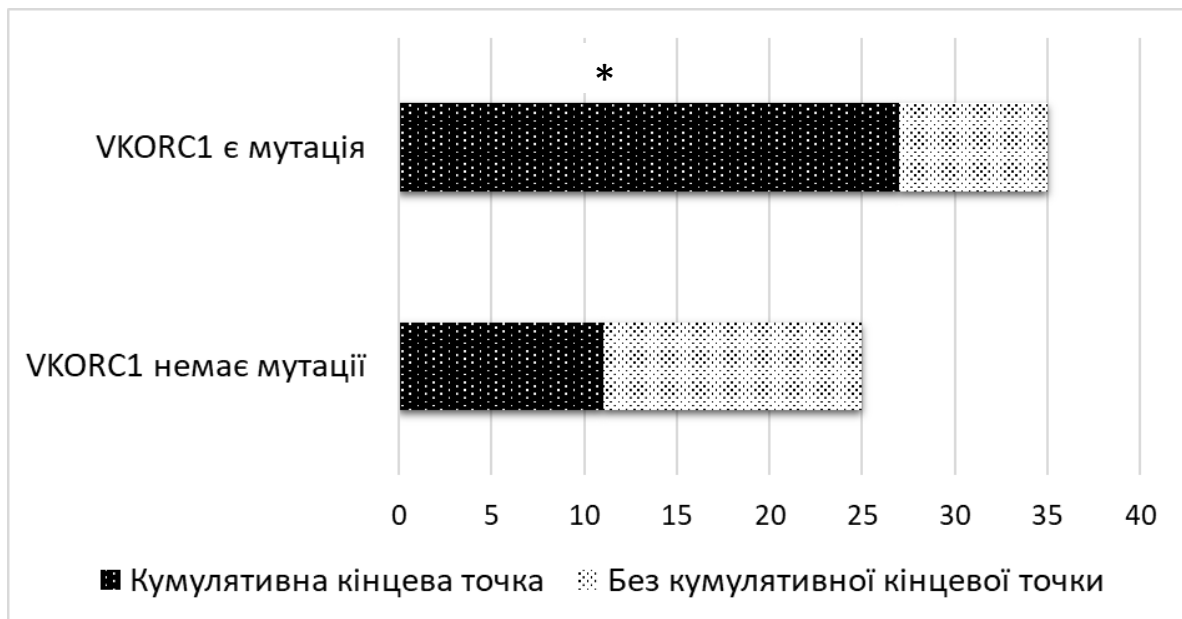


Примітка: * - різниця між групами достовірна за критерієм χ^2 .

Рисунок 4.5 – Частота кровотеч залежно від мутації гена VKORC1 у пацієнтів з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом.

Отже, наявність мутантного алелю А гена VKORC1 у хворих на ФП збільшує ризик геморагічних ускладнень при традиційному підборі дози варфарину у 2,14 рази.

Взаємозв'язок алелів гена VKORC1-1639 (G/A) з розвитком кумулятивної кінцевої точки на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при підборі дози ВФ емпіричним методом наведено на рис. 4.6. Кумулятивна кінцева точка протягом року розвинулась у 38 (63,33%) пацієнтів з ФП контрольної групи. Встановлено, що кумулятивна кінцева точка, що включала в себе епізоди надмірної гіпокоагуляції та кровотечі, достовірно частіше виникала у пацієнтів-носіїв поліморфного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 8,74$; $p < 0,05$), при цьому ризик її виникнення зростав у 1,87 рази (СІ 1,16 – 3,07; $p < 0,05$).



Примітка: * - різниця між групами достовірна за критерієм χ^2 .

Рисунок 4.6 – Взаємозв'язок алелів гена VKORC1-1639 (G/A) з розвитком кумулятивної кінцевої точки на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при підборі дози ВФ емпіричним методом.

Таким чином, у хворих з ФП, що мають бал за шкалою SAME-TT2R2 ≥ 2 , спостерігається збільшення частоти реєстрації значення TTR $< 70\%$ як критерія нестабільності антикоагуляції ($\chi^2 = 2,35$; $p < 0,05$). Взаємозв'язку TTR з поліморфізмами генів CYP2C9, CYP4F2 та VKORC1 не виявлено. Надмірна гіпокоагуляція достовірно частіше розвивалася у групі хворих - носіїв поліморфного алеля А гена VKORC1 у порівнянні з диким генотипом G/G ($\chi^2 = 4,57$; $p < 0,05$). Наявність мутантного алеля А гена VKORC1 підвищує ризик виникнення надмірної гіпокоагуляції (RR = 2,14; CI 1,06 – 4,69; $p < 0,05$). Серед клінічних факторів достовірний вплив на розвиток надмірної гіпокоагуляції чинить прийом аміодарону ($\chi^2 = 3,13$; $p < 0,05$) з відносним ризиком RR = 1,83 (CI 1,01 – 3,35; $p < 0,05$). Відносний ризик геморагічних ускладнень при традиційному підборі дози варфарину збільшується у 2,14 рази (CI 1,081 – 4,248; $p < 0,05$) при наявності мутантного алелю А гена VKORC1 у хворих на ФП, при цьому не виявлено зв'язку між частотою кровотеч та поліморфізмами інших генів. Достовірний вплив на розвиток кумулятивної кінцевої точки чинив поліморфізм гена VKORC1 ($\chi^2 = 8,74$; $p < 0,05$): наявність мутантного алеля А збільшувала ризик її виникнення у 1,87 рази (CI 1,16 – 3,07; $p < 0,05$).

Отже, оцінювання за шкалою SAME-TT2R2 може бути корисним у прогнозуванні незадовільного контролю МНВ, у той час як визначення поліморфізмів гена VKORC1 – у розвитку кумулятивної кінцевої точки та окремих її складових: епізодів надмірної гіпокоагуляції та кровотеч. Для визначення потенційної ефективності та безпечності терапії варфарином необхідна комплексна оцінка з використанням клінічних та генетичних методів.

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях: [175, 176, 177, 178, 179, 180, 181].

РОЗДІЛ 5

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ТЕРАПІЇ ВАРФАРИНОМ
У ХВОРИХ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ ПІДБОРІ ДОЗИ
ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИМ МЕТОДОМ**

5.1 Частота поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 та їх взаємозв'язок з добовою дозою варфарину у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози фармакогенетичним методом у порівнянні з емпіричним методом

Частота поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих з ФП та фармакогенетичним підбором дози ВФ наведені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Частота поліморфізмів генів, пов'язаних з метаболізмом ВФ у пацієнтів з ФП при підборі дози ВФ фармакогенетичним методом, абс. (%)

Поліморфізм	Гомозиготи за диким алелем	Гетерозиготи	Гомозиготи за мутантним алелем
CYP2C9*2	45 (90,00%)	5 (10,00%)	0 (0%)
CYP2C9*3	46 (92,00%)	4 (8,00%)	0 (0%)
CYP4F2	34 (68,00%)	13 (26,00%)	3 (6,00%)
VKORC1	20 (40,00%)	23 (46,00%)	7 (14,00%)

За результатами генотипування гена CYP2C9*2, гомозиготні за диким алелем дикого (генотип С/С) виявлені у 45 (90,00%) випадках, гетерозиготи (С/Т) – у 5 (10,00%), гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) – у жодному випадку. При дослідженні поліморфізму гена CYP2C9*3 гомозиготи за диким

алелем (A/A) були виявлені у 46 (92,00%) випадках, гетерозиготи (A/C) – у 4 (8,00%), гомозиготи за мутантним алелем (C/C) не спостерігались. Поліморфізм гена CYP4F2 був виявлений у 16 (32,00%) пацієнтів, гетерозиготний (C/T) у 13 (26,00%) пацієнтів та гомозиготний за мутантним алелем (T/T) – 3 (6,00%), 34 (68,00%) пацієнтів мали дикий генотип (C/C). Мутацію гена VKORC1 було виявлено у 30 (60,00%) пацієнтів: 23 (46,00%) гетерозигот (G/A) та 7 (14,00%) гомозигот (A/A) відповідно. У 20 (40,00%) (G/G) мутацій не виявлено.

Розподіл генотипів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 відповідав рівновазі Харді-Вайнберга, що свідчило про відсутність помилок у формуванні вибірки та генотипуванні. Порівняння частот генотипів поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 з розрахунковими частотами рівноваги Харді-Вайнберга у пацієнтів з ФП при підборі дози ВФ фармакогенетичним методом наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Порівняння частот генотипів поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 з розрахунковими частотами рівноваги Харді-Вайнберга у пацієнтів з ФП при підборі дози ВФ фармакогенетичним методом

Генотипи	Фактичний розподіл	Очікуваний розподіл	χ^2	p
	n = 50	n = 50		
1	2	3	4	5
CYP2C9 * 2 (C/T)				
C/C	45 / 0,900	45 / 0,903	0,14	0,93
C/T	5 / 0,100	5 / 0,095		
T/T	0 / 0	0 / 0,003		

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
CYP2C9 * 3 (A/C)				
A/A	46 / 0,920	46 / 0,922	0,09	0,96
A/C	4 / 0,080	4 / 0,077		
C/C	0 / 0	0 / 0,002		
CYP4F2 (C/T)				
C/C	34 / 0,680	33 / 0,656	1,21	0,55
C/T	13 / 0,260	15 / 0,308		
T/T	3 / 0,060	2 / 0,036		
VKORC1 (G/A)				
G/G	20 / 0,400	20 / 0,397	0,01	0,99
G/A	23 / 0,460	23 / 0,466		
A/A	7 / 0,140	7 / 0,137		

Розподіл частот генотипів у хворих з ФП і фармакогенетичним підбором дози ВФ достовірно не відрізнявся від такого у відносно здорових осіб і хворих з ФП та емпіричним підбором дози ВФ.

У пацієнтів з ФП основної групи медіана розрахованої дози ВФ була співставною з терапевтичною дозою ($p > 0,05$). Встановлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ ($r = +0,57$; $p < 0,05$) (рис. 5.1). Середня абсолютна та відносна помилки прогнозу склали $1,05 \pm 0,14$ мг та $20,62\% \pm 2,87\%$.

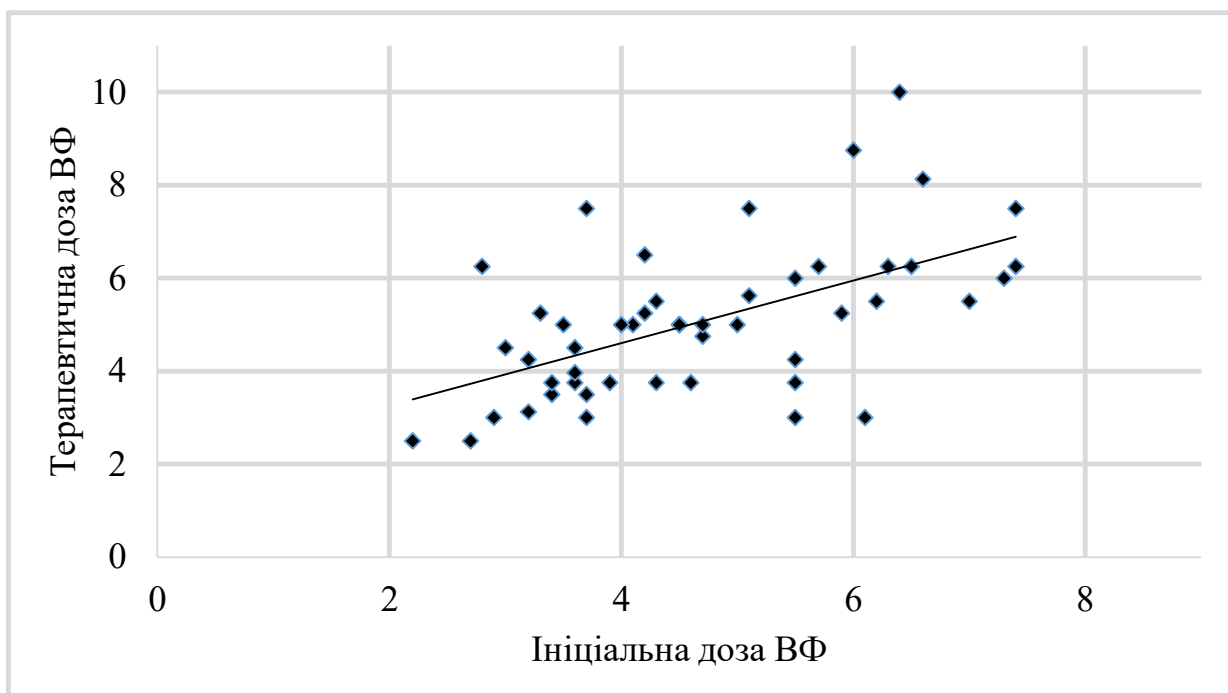


Рисунок 5.1 – Взаємозв'язок ініціальної та терапевтичної доз ВФ (мг) у хворих основної групи.

Надалі з метою з уточнення прогностичної цінності фармакогенетичного методу підбору пацієнти з ФП були розподілені на 4 групи відповідно до квантилів остаточної терапевтичної дози ВФ: перша група ($n = 15$) – $\leq 3,75$ мг, друга ($n = 14$) – $3,75-5,25$ мг, третя ($n = 9$) – $5,25-6,00$ мг, четверта ($n = 12$) – $> 6,00$ мг.

Встановлено, що у хворих з ФП I-III квантилів розрахована та фактична дози також були співставними ($p > 0,05$) і склали $3,70$ ($3,30; 4,45$) мг та $3,50$ ($3,00; 3,75$) мг для I квантилю, $4,60$ ($4,25; 5,06$) мг та $5,00$ ($4,50; 5,00$) мг для II квантилю, $5,50$ ($4,30; 6,20$) мг та $5,50$ ($5,25; 5,63$) мг для III квантилю відповідно. Проте у пацієнтів IV квантилю розрахована доза ВФ була вірогідно нижчою за терапевтичну – $6,15$ ($4,88; 6,53$) мг проти 7 ($6,25; 7,66$) мг відповідно ($p < 0,05$).

Для кожного квартилю були розраховані середня та абсолютна помилки прогнозу, які склали $0,57 \pm 0,18$ та $17,31 \pm 5,81$ для I квартилю, $0,74 \pm 0,13$ та $15,84 \pm 2,89$ для II квартилю, $1,04 \pm 0,16$ та $18,96 \pm 3,13$ для III квартилю, $1,82 \pm 0,41$ та $24,40 \pm 5,38$ для IV квартилю. Слід зазначити, що вони були достовірно вищими для пацієнтів з ФП, які потребували високої добової дози ВФ (IV квартиль), що свідчило про меншу точність алгоритму Gage та співавт. у цій когорті хворих (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Точність алгоритму Gage у пацієнтів з ФП залежно від терапевтичної дози ВФ, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
Середня абсолютна помилка прогнозу, мг	$0,57 \pm 0,18$	$0,74 \pm 0,13$	$1,04 \pm 0,16$	$1,82 \pm 0,41^*$
Середня відносна помилка прогнозу (помилка апроксимації), %	$17,31 \pm 5,81$	$15,84 \pm 2,89$	$18,96 \pm 3,13$	$24,40 \pm 5,38^*$
Примітка: * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими I-III кварталів ($p < 0,05$).				

Порівняння точності ініціальної дози ВФ в залежності від методу підбору наведено у табл. 5.4. Ініціальна доза ВФ достовірно краще ($p < 0,05$) корелювала з терапевтичною в основній групі ($r = +0,57$; $p < 0,05$) порівняно з контрольною ($r = +0,18$; $p < 0,05$). Крім того, фармакогенетично визначена доза мала достовірно менші середню абсолютну ($1,05 \pm 0,14$ проти $1,51 \pm 0,14$) та відносну ($20,62 \pm$

2,87 проти $33,78 \pm 3,85$) помилки прогнозу у порівнянні з емпіричним методом підбору дози ВФ.

Таблиця 5.4 – Точність ініціальної дози ВФ в залежності від методу підбору

Показник, одиниці вимірювання	Основна група	Контрольна група	p
Коефіцієнт кореляції, r	+0,57	+0,18	<0,05
Середня абсолютна помилка прогнозу, мг	$1,05 \pm 0,14^*$	$1,51 \pm 0,14$	<0,05
Середня відносна помилка прогнозу (помилка апроксимації), %	$20,62 \pm 2,87^*$	$33,78 \pm 3,85$	<0,05
Примітка: * – вірогідність розбіжностей між хворими основної та контрольної груп $p < 0,05$).			

Таким чином, частота розповсюдженості алельних варіантів генів в групі хворих основної групи не відрізняється від умовно здорових та осіб контрольної групи. Алгоритм Gage та співавт. дозволяє визначити початкову дозу ВФ, яка є співставною з терапевтичною для більшості хворих, проте заниженою для тих пацієнтів, які потребують високої щоденної дози. Ініціальна доза ВФ, підібрана фармакогенетичним методом, є більш наближеною до остаточної терапевтичної дози у порівнянні з такою, підбраною емпіричним шляхом.

5.2 Стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих з фібриляцією передсердь залежно від способу підбору дози варфарину

Показники адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих з ФП при фармакогенетичному та емпіричному підборі дози ВФ наведені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Показники адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ФП основної та контрольної груп, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група Фармакогенетичний підбір дози ВФ (n=50)	Контрольна група Емпіричний підбір дози ВФ (n=60)	p
Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	69,10 (10,65; 76;55)	72,10 (7,60; 80,00)	>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)	7,60 (3,60; 18,80)	>0,05
АДФ-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	48,10 (31,90; 72,50)	72,10 (46,30; 84,30)	<0,05
Час, хв:с	03:45 (01:11; 05:47)	07:01 (02:22; 09:06)	<0,05
Швидкість за 30 с, %/хв	54,60 (37,80; 66,80)	74,10 (47,05; 84,35)	<0,05

При проведенні порівняльного аналізу показників функціональної активності тромбоцитів встановлено, що у хворих з ФП при фармакогенетичному методі підбору дози ВФ були достовірно нижчими ступінь (на 24,00%; $p < 0,05$), час (на 3 хв 16 с; $p < 0,05$) та швидкість за 30 с (на 19,50 %/хв; $p < 0,05$) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. При цьому статистично вірогідних відмінностей у показниках адреналін-індукованої агрегації між основною та контрольною групами не виявлено.

Концентрація D-димера у хворих основної та контрольної групи достовірно не відрізнялися – 94,20 (59,70; 150,20) та 86,40 (34,30; 205,10) нг ФЕО/мл відповідно (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Рівень D-димера у хворих з ФП основної та контрольної груп

Показник, одиниці вимірювання	Основна група Фармакогенетичний підбір дози ВФ (n=50)	Контрольна група Емпіричний підбір дози ВФ (n=60)	p
Концентрація D-димера, нг ФЕО/мл	94,20 (59,70; 150,20)	86,40 (34,30; 205,10)	>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

Разом з тим у групі хворих з фармакогенетичним підбором дози ВФ зареєстровано достовірно менше пацієнтів з підвищеним значенням D-димера у порівнянні з групою з емпіричним підбором: 0 (0,00%) проти 7 (11,67%) при встановленні точки поділу на рівні 500 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$); 1 (2,00%) проти 9 (15,00%) при встановленні точки поділу на рівні 390 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,16$, $p < 0,05$).

Така ж закономірність спостерігалась при встановленні точки поділу D-димера з корекцією за віком: 0 (0,00%) в групі фармакогенетичного підбору проти 7 (11,67%) – в групі традиційного підбору дози ВФ ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$).

Взаємозв'язку показників індукованої агрегації тромбоцитів та рівня D-димера з дозою ВФ, а також клінічними та генетичними чинниками у хворих з ФП основної та контрольної груп не виявлено.

Таким чином, у хворих з ФП при фармакогенетичному методі підбору дози ВФ достовірно нижчі ступінь (на 24%), час (на 3 хв 16 с) та швидкість за 30 с (на 19,5 %/хв) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з групою хворих з традиційним підбором дози, при цьому показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів між групами вірогідно не відрізнялись. Концентрація D-димера у хворих з ФП була співставною у групах з фармакогенетичним та емпіричним методом підбору дози, проте встановлено зменшення частки хворих з підвищеним рівнем D-димера в групі фармакогенетичного підбору дози ВФ. Взаємозв'язку показників індукованої агрегації тромбоцитів та рівня D-димера з дозою ВФ, клінічними та генетичними особливостями не виявлено.

5.3 Взаємозв'язок клінічних та генетичних чинників зі стабільністю антикоагуляції та розвитком геморагічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози варфарину фармакогенетичним методом у порівнянні з емпіричним методом

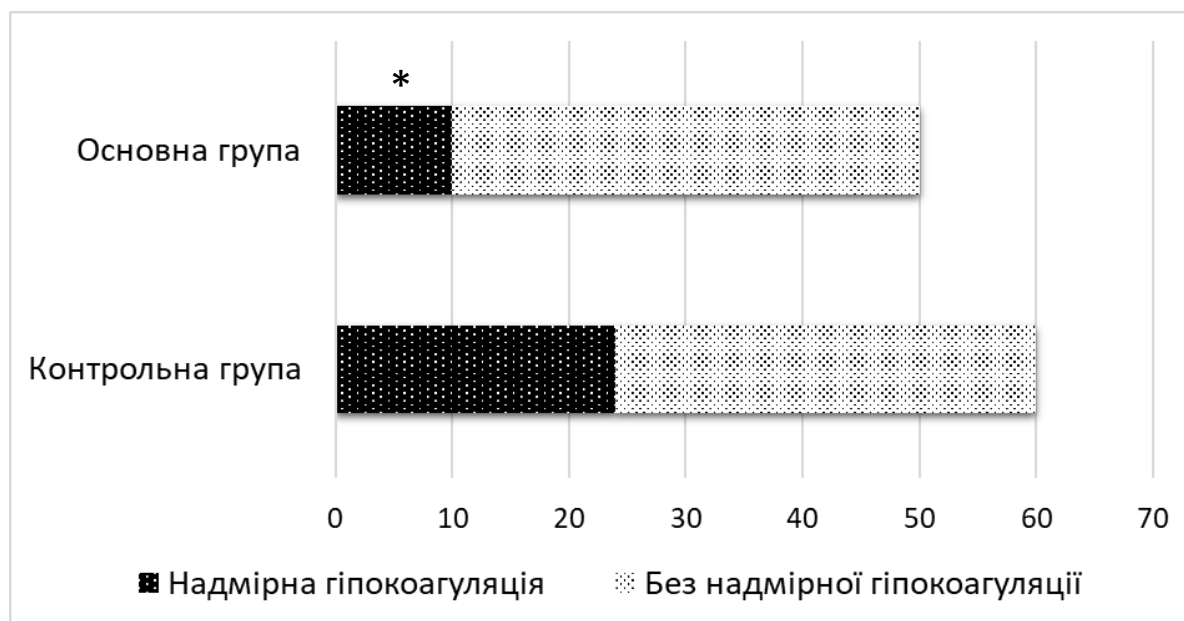
Клінічні особливості хворих з ФП, яким доза ВФ підібрана фармакогенетичним методом, у порівнянні з групою хворих з традиційним підбором дози ВФ, наведені в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 – Особливості хворих з ФП у групі підбору дози ВФ фармакогенетичним методом у порівнянні з контрольною групою згідно зі шкалою Same-TT₂ R₂

Показник, одиниці вимірювання	Основна група Фармакогенетичний підбір дози ВФ (n=50)	Контрольна група Емпіричний підбір дозы ВФ (n=60)
Середній бал за шкалою CHA ₂ DS ₂ – VASc	2,98 ± 0,19	3,43 ± 0,18
Середній бал за шкалою HAS-BLED	1,90 ± 0,13	2,20 ± 0,13
Середній бал за шкалою Same-TT ₂ R ₂	1,6 ± 0,12	1,37 ± 0,10
Медіана TTR, %	72,00 (61,00; 86,30)	72,00 (60,00; 79,50)
Медіана розрахованої дози ВФ, мг	4,50 (3,60; 5,75)	---
Медіана терапевтичної дози ВФ, мг	5,00 (3,75; 6,06)	5,00 (3,75; 6,25)
Примітка: дані наведені у вигляді M±m, Me (Q25; Q75).		

Достовірної різниці за шкалами CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED, Same-TT₂R₂ між хворими основної та контрольної груп не виявлено. Медіани TTR у хворих з емпіричним та фармакогенетичним підбором дози достовірно не відрізнялись: 72,00 (61,00; 86,30) та 72,00 (60,00; 79,50) відповідно (p>0,05). Частка хворих із задовільним контролем МНВ склала 56,67% та 54,00% у хворих основної та контрольної груп відповідно ($\chi^2 = 0,079$; p>0,05).

Частота розвитку надмірної гіпокоагуляції у хворих з ФП основної та контрольної груп наведена на рис. 5.2.

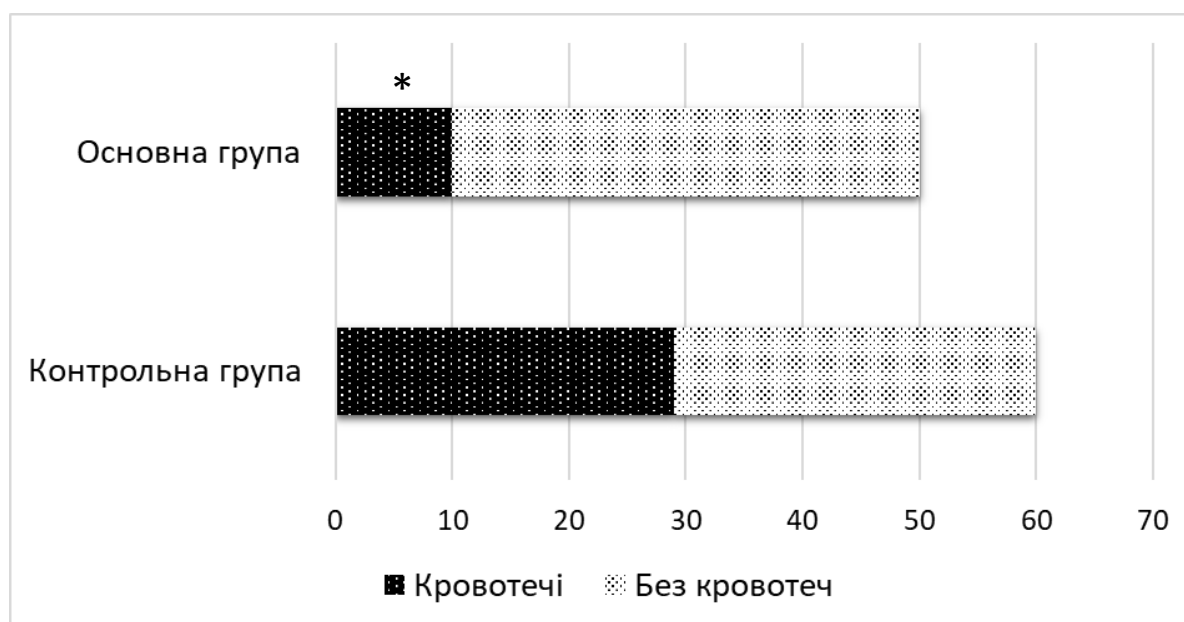


Примітка: * – вірогідність розбіжностей між хворими основної та контрольної груп ($p < 0,05$).

Рисунок 5.2 – Частота розвитку надмірної гіпокоагуляції у хворих основної та контрольної груп.

Виявлено, що надмірна гіпокоагуляція у хворих з фармакогенетичним методом підбору дози ВФ розвивалася достовірно рідше, ніж у хворих з емпіричним методом – 20% проти 40% пацієнтів з випадками $MNB > 4$ відповідно ($\chi^2 = 5,11$; $p < 0,05$) з відносним ризиком: $RR = 0,50$ (CI 0,27 – 0,94; $p < 0,05$).

Частота геморагічних ускладнень у хворих основної та контрольної груп наведена на рис. 5.3. Геморагічні ускладнення протягом року виникли у 10 (20,00%) хворих основної групи. Кровотечі при емпіричному підборі дози розвинулися у 29 (48,33%) хворих, що достовірно вище, ніж при фармакогенетичному підході ($\chi^2 = 9,57$; $p < 0,05$). RR склав 0,41 (CI 0,22 – 0,77; $p < 0,05$), що свідчить про значне зменшення ризику геморагій при застосуванні генетичного тестування.

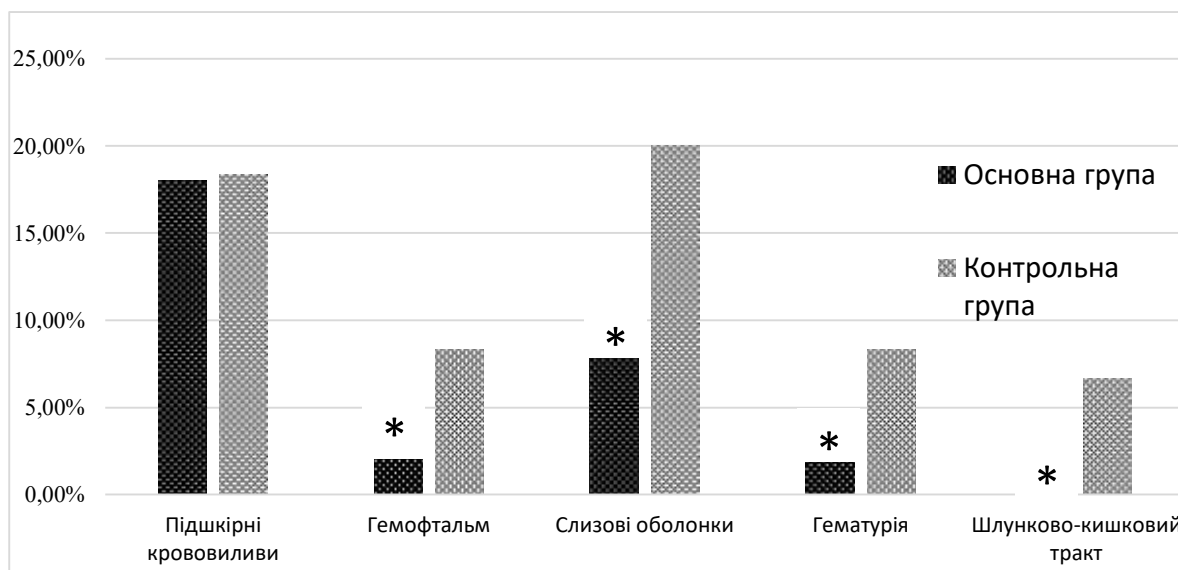


Примітка: * – вірогідність розбіжностей між хворими основної та контрольної груп ($p < 0,05$).

Рисунок 5.3 – Частота геморагічних ускладнень у хворих основної та контрольної груп.

Зменшення частоти геморагічних подій у хворих з ФП відбувалось за рахунок гемофтальму, крововиливів у слизові оболонки, гематурії та шлунково-кишкових кровотеч, тоді як частота підшкірних крововиливів залишилася незмінною.

Структура кровотеч у хворих з ФП основної та контрольної груп наведена на рис. 5.4.



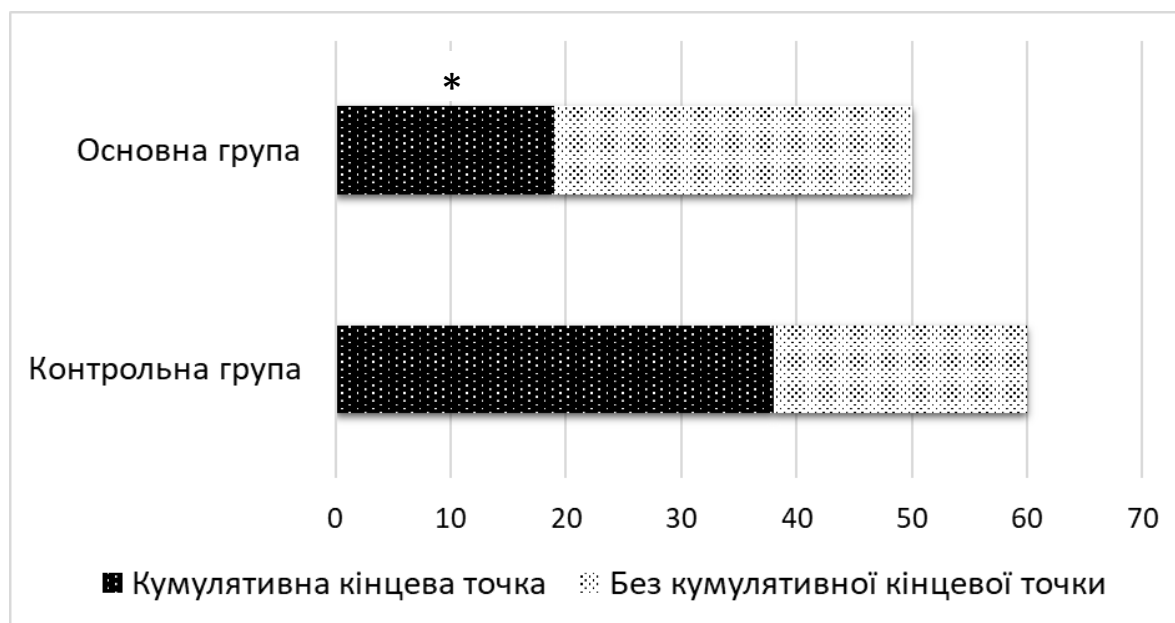
Примітка: * – вірогідність розбіжностей між хворими основної та контрольної груп ($p < 0,05$).

Рисунок 5.4 – Структура кровотеч у хворих з ФП основної та контрольної груп.

Взаємозв'язку TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень з клінічними та генетичними чинниками у хворих з ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному підборі не виявлено.

Частота розвитку кумулятивної кінцевої точки у хворих основної та контрольної груп наведена на рис. 5.5. Кумулятивна кінцева точка протягом року розвинулась у 19 (38%) пацієнтів з ФП основної групи, що достовірно нижче, ніж у пацієнтів контрольної групи – у 38 (63,33 %) хворих відповідно ($\chi^2 = 7,01$; $p < 0,05$). При цьому RR склав 0,6 (СІ 0,40 – 0,90; $p < 0,05$), що свідчить про достовірне зменшення ризику її розвитку при персоніфікованому підборі дози ВФ у хворих з ФП із застосуванням генетичного тестування. На відміну від контрольної групи, у осіб основної групи не виявлено впливу мутації гена VKORC1 на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки. Натомість кумулятивна кінцева точка при фармакогенетичному підборі дози ВФ

достовірно частіше розвивалася у жінок з ФП ($\chi^2 = 3,89$; $p < 0,05$) та у осіб з ожирінням ($\chi^2 = 10,74$; $p < 0,05$). При цьому жіноча стать підвищувала ризик її розвитку у 1,92 рази (СІ 1,08 – 3,44; $p < 0,05$), а ожиріння – у 2,61 рази (СІ 1,49 – 4,57; $p < 0,05$).



Примітка: * – вірогідність розбіжностей між хворими основної та контрольної груп ($p < 0,05$).

Рисунок 5.5 – Частота розвитку кумулятивної кінцевої точки у хворих основної та контрольної груп.

Таким чином, у хворих з ФП та фармакогенетичним методом підбору дози ВФ достовірно зменшується частота та ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки ($\chi^2 = 7,01$; RR = 0,60; (СІ 0,40 – 0,90; $p < 0,05$) та окремих її складових: епізодів надмірної гіпокоагуляції ($\chi^2 = 5,11$; RR = 0,50; СІ 0,27 – 0,94; $p < 0,05$) та кровотеч ($\chi^2 = 9,57$; RR = 0,41; СІ 0,22 – 0,77; $p < 0,05$). При цьому групи були співставні за показником TTR.

Взаємозв'язку TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень з клінічними та генетичними чинниками у хворих з ФП на тлі

антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному підборі не виявлено, що свідчить про нівелювання впливу ендо- та екзогенних чинників при індивідуалізованому підборі дози. Факторами ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки у хворих з ФП при фармакогенетичному методі підбору дози ВФ протягом року спостереження були жіноча стать та ожиріння. Відсутність впливу мутації гена VKORC1 на ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки в основній групі та зростання ролі клінічних чинників пов'язано зі зменшенням значущості генетичного фактору у розвитку ускладнень терапії ВФ при персоніфікованій терапій.

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях: [182, 183, 184, 185].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Препаратами вибору для профілактики ішемічного інсульту і системних емболій при ФП є пероральні антикоагулянти, зокрема ВФ, який залишається досить вживаним препаратом в реальній клінічній практиці [5, 6, 7].

Традиційний емпіричний підхід до підбору та корекції дози ВФ має ряд недоліків, пов'язаних з варіабельністю фармакокінетики, необхідністю контролю за його антикоагулянтним ефектом та високим ризиком розвитку кровотеч. Одним із шляхів підбору оптимальної дози ВФ є визначення індивідуальної чутливості до препарату на основі генетичних особливостей його метаболізму [17, 18]. До числа генів, які впливають на його метаболізм, входять гени, що кодують цитохром CYP2C9, CYP4F2 та субодиницю 1 вітаміну К епоксидредуктази [12, 13, 20,21].

Важливим фактором підвищення ефективності антикоагулянтної терапії може бути введення в широку клінічну практику персоналізованого підходу до застосування ВФ з використанням фармакогенетического тестування. На сьогодні оптимальний алгоритм підбору дози ВФ для пацієнтів нашої країни не визначений. Тому в Україні підбір дози ВФ продовжує здійснюватися емпірично, без врахування генетичних особливостей метаболізму. Отже проведення клінічних досліджень в цьому напрямку є актуальним.

З метою прогнозування безпечності та оптимізації антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь у дисертаційній роботі комплексно досліджено особливості клінічного перебігу, показники плазмового, тромбоцитарного гемостазу та ефективність персоніфікованого підбору дози варфарину з урахуванням поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1.

Перший етап мав план поперечного (одномоментного) аналізу. На першому етапі дослідження з метою вивчення частоти розповсюдження алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 у мешканців міста Запоріжжя проведено генетичне обстеження 150 умовно здорових волонтерів (середній вік $44,88 \pm 1,42$ років; чоловіків – 62, жінок – 88), які проходили профілактичний огляд в ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ.

Другий етап передбачав проспективне однорічне рандомізоване моноцентрове дослідження в паралельних групах. На другому етапі з метою вивчення ефективності та безпечності проведеного лікування ВФ обстежено 110 хворих з ФП (середній вік $68,72 \pm 0,79$; чоловіків – 57, жінок – 53), які протягом року спостерігалися в антикоагулянтному кабінеті, створеному на базі ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ. Методом рандомізації хворі з ФП розподілені на дві групи: основна група – 50 хворих з ФП та підбором дози ВФ фармакогенетичним методом, контрольна група – 60 хворих з ФП та традиційним підбором дози ВФ. Особи дослідної та контрольної груп не були генетичними родичами. Найбільш частими чинниками, що призводили до розвитку ФП в обох групах (89 та 90 % відповідно) була ішемічна хвороба серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

У хворих основної групи розрахунок початкової дози ВФ проводився на основі результатів фармакогенетичного тестування за модифікованим алгоритмом В.Ф. Gage з використанням електронного ресурсу warfarindosing.org та наступним титруванням дози [17]. Хворим контрольної групи ВФ призначали відповідно до існуючого алгоритму підбору індивідуальної дози з досягненням цільових значень МНВ [149]. У всіх хворих після підбору дози ВФ контроль МНВ здійснювався 1 раз на 4 тижні.

Відомості про кожного хворого вносилися у електронну базу даних (реєстр). Пацієнти мали можливість консультиватися з лікарем не лише при

відвідуванні кабінету, а й за допомогою електронної пошти та мобільного зв'язку. З метою підвищення інформованості та прихильності пацієнтів до лікування організована регулярно діюча школа. Кожному хворому надавалися роздруковані на паперових носіях та в електронному вигляді рекомендації щодо дієти та способу життя, а також індивідуальні карти контролю дози ВФ.

За результатами першого етапу дослідження виявлено, що у Запорізькому регіоні найбільш розповсюдженими є поліморфізми генів CYP4F2 (C/C – 56,0%, C/T – 35,3%, T/T – 8,7%) і VKORC1 (G/G – 38,0%, G/A – 50,0%, A/A – 12,0%), тоді як поширеність поліморфізмів CYP2C9*2 (C/C – 77,3%, C/T – 22,7%, T/T – 0%) і CYP2C9*3 (A/A – 88,7%, A/C – 10,7%, C/C – 0,6%) значно менша. Статистично вірогідних відмінностей за розподілом частот генотипів між особами чоловічої і жіночої статі та різних вікових груп не виявлено. Висока частота розповсюдження мінорних алелів вищевказаних генів в Запорізькій області свідчить про потенційну доцільність урахування генетичного поліморфізму при дозуванні ВФ. Виявлена поширеність генотипів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у осіб, які мешкають у Запорізькій області, була співставною з результатами досліджень, проведених у європейській та загальноураїнській популяціях [137, 167, 168]. Такі дані демонструють схожість варіацій метаболізму ВФ та можуть свідчити про подібність ризиків, пов'язаних з прийомом препарату.

На другому етапі дослідження встановлено розподіл генотипів у хворих з ФП. Так, у хворих з емпіричним підбором дози ВФ за результатами генотипування гена CYP2C9*2, гомозиготи за диким алелем (генотип C/C) виявлені у 46 (76,67%) випадках, гетерозиготи (C/T) – у 13 (21,67%), гомозиготи за мутантним алелем (T/T) – у 1 (1,67%) випадку. При дослідженні поліморфізму гена CYP2C9*3 гомозиготи за диким алелем (A/A) були виявлені у 52 (86,67%) випадках, гетерозиготи (A/C) – у 7 (11,67%), гомозиготи за

мутантним алелем (C/C) – у 1 (1,67%) випадку. Поліморфізм гена CYP4F2 був виявлений у 20 (33,33%) пацієнтів, гетерозиготний (C/T) у 18 (30%) пацієнтів та гомозиготний за мутантним алелем (T/T) – 2 (3,33%), 40 (66,67%) пацієнтів мали дикий генотип (C/C). Мутацію гена VKORC1 було виявлено у 35 (58,34%) пацієнтів: 28 (46,67%) гетерозиготних (G/A) та 7 (11,67%) гомозиготних (A/A) відповідно. У 25 (41,67%) (G/G) мутацій не виявлено. Такий розподіл був співставним з групою умовно здорових осіб.

Встановлена статистично значуща різниця в добовій дозі ВФ при емпіричному методі підбору залежно від генотипів VKORC1 та CYP4F2, а саме: для пацієнтів з генотипом VKORC1 G/G медіана дози складає 6,25 (5,13; 7,50) мг, з генотипом G/A – 4,75 (3,75; 6,00), з генотипом A/A – 3,0 (2,50; 3,75) мг ($p < 0,05$); для генотипу CYP4F2 медіана дози становить 4,5 (3,25; 6,25) мг, з генотипом C/T – 6,125 (5,00; 7,50), з генотипом T/T – 5,63 мг. Наявність алеля VKORC1 A збільшує ймовірність дози ВФ менше 5 мг у 7,00 разів (СІ 1,98 – 24,72; $p < 0,05$), тоді як мутантний алель T CYP4F2 збільшує ймовірність дози ВФ більше ніж медіана у 6,263 рази (СІ 1,58 – 24,78; $p < 0,05$). Внеску алельних поліморфізмів гена CYP2C9 у дозування ВФ не спостерігалось.

Отримані дані щодо генів VKORC1 і CYP4F2 підтверджуються результатами наукових досліджень, які довели вплив поліморфізмів цих генів на дозу ВФ. Так, за даними мета-аналізів встановлено, що пацієнти з генотипами VKORC1 GA і AA потребують менших доз ВФ, тоді як генотипи CYP4F2 C/T і T/T призводять до вищих доз ВФ [13, 186, 187, 188], що також було підтверджено в нашому дослідженні. Більшість досліджень вказують на залежність дози ВФ від поліморфізмів CYP2C9 [186, 187, 189]. У нашому дослідженні цей зв'язок не виявлено; це може бути пов'язано із сукупним впливом інших факторів.

Нами виявлено, що оцінка за шкалою SAME-TT2R2 ≥ 2 була асоційована з незадовільним контролем МНВ, хоча і не впливала на середній TTR у групі. У проаналізованій нами літературі немає одностайної думки щодо прогностичної ролі цієї шкали. Проведений метааналіз 2018 року [118], що включив 16 досліджень, підтвердив передбачувальну значущість індексу SAME-TT2R2 щодо недосягнення адекватної антикоагуляції. У дослідженні SPORTIF, яке включало 3665 пацієнтів, продемонстровано, що шкала SAME-TT2R2 дозволила виявити пацієнтів з більшою вірогідністю досягнення субоптимального антикоагулянтного контролю зі збільшенням частоти тромбоемболічних подій [120]. У той же час у низці робіт показано відсутність впливу індексу SAME-TT2R2 на прогноз у хворих з ФП, незважаючи на можливість передбачити некомплаєнтних пацієнтів [119, 121].

В інших метааналізах [122, 123] було показано, що оцінка за шкалою SAME-TT2R2 допомагала виділити пацієнтів з високою вірогідністю незадовільного контролю МНВ, проте мала низьку прогностичну здатність. Така відмінність у результатах досліджень може бути пояснена різною віковою структурою хворих та у частині випадків розміром вибірки. Дослідження корейських вчених не виявило зв'язку між оцінкою за шкалою SAME-TT2R2 і лабільним МНВ [124]. Однак в цьому випадку такий результат можна пояснити іншою етнічною структурою пацієнтів, що брали участь у дослідженні. Отже, предикторна роль шкали SAME-TT2R2 у передбаченні незадовільного контролю МНВ залишається дискутабельною, проте наші результати загалом не суперечать даним інших досліджень і метааналізів.

На сьогодні робляться спроби покращити діагностичну цінність шкали SAME-TT2R2. Припускається, що більш висока точність оцінки стабільності антикоагуляції можлива, якщо використовувати дані щодо генотипів, які впливають на ефективність терапії ВФ. Проте нами не було виявлено значного

взаємозв'язку мутацій генів CYP2C9, CYP4F2 та VKORC1 зі значенням TTR. Це дещо протиречить результатам деяких досліджень. Так, у роботі Maria Mariana Barros Melo da Silveira та співавт. виявлено, що генотипи CYP2C9*3 (AA) і VKORC1-1639 (GG) були асоційовані з гіршим антикоагулянтним контролем [125]. Дослідження Jane Skov та співавт. продемонструвало зв'язок стабільності антикоагуляції з варіантними генотипами CYP2C9 та VKORC1 [126]. Однак інші публікації не виявили суттєвого впливу генетичних поліморфізмів на TTR, що співпадає з отриманими у нашій роботі даними [190, 191]. Така варіативність результатів може бути пояснена етнічними особливостями та розбіжностями у дієті пацієнтів. Значення генетично детермінованої швидкості обміну вітаміну К у стабільності антикоагуляції значно зменшується при відповідному навчанні правил харчової поведінки при прийомі ВФ та спостереженні в умовах антикоагулянтного кабінету.

Одним із найбільш значущих факторів ризику кровотеч на думку багатьох авторів вважається рівень коагуляції. При цьому підвищення значень МНВ понад 3,0 збільшує ризик внутрішньочерепного крововиливу майже в 2,5 рази, при МНВ від 4,0 до 6,0 цей ризик збільшується у 16 разів [110]. В нашому дослідженні достовірно підвищували частоту розвитку надмірної гіпокоагуляції носійство поліморфного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 4,57$; RR=2,14; CI 1,06 – 4,69; $p < 0,05$) та прийом аміодарону ($\chi^2 = 3,13$; RR=1,83; CI 1,01 – 3,35; $p < 0,05$).

Слід зазначити, що на сьогодні впливу клінічних та генетичних чинників на розвиток епізодів надмірної коагуляції при довготривалій терапії ВФ присвячені поодинокі дослідження. У роботі Yun Kyung Park та співавт. не виявлено такого взаємозв'язку [124]. Розбіжності з нашим дослідженням можна пояснити різною расовою приналежністю пацієнтів. Зв'язок поліморфізму гена VKORC1 з епізодами надмірної гіпокоагуляції теоретично може призвести до більшої частоти розвитку кровотеч у хворих з мутантним генотипом.

Нами виявлено, що геморагічні ускладнення достовірно частіше розвивались за наявності мутантного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 4,783$; RR=2,14; CI 1,081 – 4,248; $p < 0,05$), при цьому не встановлено зв'язку між частотою кровотеч та поліморфізмами інших генів і клінічними чинниками. Отримані результати співпадають з даними інших авторів, що вивчали вплив поліморфізму гена VKORC1 на безпечність терапії ВФ. Встановлено, що його алель А асоціюється з високою чутливістю до ВФ, що сприяє розвитку геморагічних ускладнень, водночас алель G пов'язана з низькою чутливістю до препарату і меншим ризиком геморагій. Однак дані щодо впливу поліморфізмів гену CYP2C9 на розвиток кровотеч не підтвержені в нашому дослідженні [189, 192, 193].

Нами встановлено, що кумулятивна кінцева точка протягом року розвинулась у 38 (63,33%) пацієнтів з ФП контрольної групи. Кумулятивна кінцева точка достовірно частіше виникала у пацієнтів-носіїв поліморфного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 8,74$; $p < 0,05$), при цьому ризик її виникнення зростав у 1,87 рази (CI 1,16 – 3,07; $p < 0,05$).

Отже, оцінювання за шкалою SAMe-TT2R2 може бути корисним у прогнозуванні незадовільного контролю МНВ, у той час як визначення поліморфізмів гена VKORC1 – у розвитку кумулятивної кінцевої точки та окремих її складових: епізодів надмірної гіпокоагуляції та кровотеч.

Нами виявлено, у хворих ФП основної групи частота розповсюдженості алельних варіантів генів не відрізнялась від умовно здорових та осіб контрольної групи. Так, за результатами генотипування гена CYP2C9*2, гомозиготні за диким алелем (генотип C/C) виявлені у 45 (90,00%) випадках, гетерозиготи (C/T) – у 5 (10,00%), гомозиготи за мутантним алелем (T/T) – у жодному випадку. При дослідженні поліморфізму гена CYP2C9*3 гомозиготи за диким алелем (A/A) були виявлені у 46 (92,00%) випадках, гетерозиготи

(A/C) – у 4 (8,00%), гомозиготи за мутантним алелем (C/C) не спостерігались. Поліморфізм гена CYP4F2 був виявлений у 16 (32,00%) пацієнтів, гетерозиготний (C/T) у 13 (26,00%) пацієнтів та гомозиготний за мутантним алелем (T/T) – 3 (6,00%), 34 (68,00%) пацієнтів мали дикий генотип (C/C). Мутацію гена VKORC1 було виявлено у 30 (60,00%) пацієнтів: 23 (46,00%) гетерозигот (G/A) та 7 (14,00%) гомозигот (A/A) відповідно. У 20 (40,00%) (G/G) мутацій не виявлено.

Нами отримані дані щодо валідності фармакогенетичного методу підбору ВФ з використанням алгоритму Gage та співавт., які співставні з оригінальним джерелом. Як у нашій роботі, так і у дослідженні Gage і співавт. виявлений прямий кореляційний зв'язок між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ. Середні абсолютні помилки прогнозу склали 1,05 мг/добу в нашій роботі та 1,00 мг/добу в оригінальному дослідженні та були достовірно меншими за такі при емпіричному підборі [18].

Нами встановлене зменшення прогностичної точності фармакогенетичного методу підбору у пацієнтів, які потребують високої добової дози ВФ. Так було виявлено, що у пацієнтів IV квартилю (терапевтична доза ВФ > 6 мг) розрахована за алгоритмом Gage та співавт. доза була заниженою, при цьому абсолютна та відносна помилки прогнозу були вищими у порівнянні з пацієнтами I-III квартилів. Наявні в літературі щодо точності дозування з використанням фармакогенетики в залежності від добової потреби у ВФ дані загалом підтверджують виявлену нами закономірність. Так, у роботі [194] показана низька точність фармакогенетичних алгоритмів зі зростанням абсолютної помилки прогнозу у пацієнтів, які потребують високої дози ВФ. В іншому дослідженні виявлене заниження дози ВФ при використанні алгоритму Gage та співавт. у страті високих доз при суттєвій його точності у страті проміжних доз. Разом з цим для пацієнтів, які потребують низьких доз,

встановлена тенденція до завищення розрахованої дози ВФ [195], чого не спостерігалось у нашому дослідженні. Така різниця може бути пояснена расово-етнічними та географічними відмінностями. Метааналіз, що включав дані 1492 пацієнтів з добовою потребою у ВФ ≥ 7 мг із 16 досліджень, в яких оцінювалися 22 фармакогенетичні алгоритми дозування ВФ, виявив, що всі проаналізовані алгоритми знижували дозу ВФ в середньому на 2,3 мг/добу у цій категорії хворих [196].

При дослідженні показників тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу нами встановлено, що у хворих з ФП при фармакогенетичному методі підбору дози ВФ достовірно нижчі ступінь (на 24%), час (на 3 хв 16 с) та швидкість за 30 с (на 19,5 %/хв) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з групою хворих з традиційним підбором дози, при цьому показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів між групами вірогідно не відрізнялись. Концентрація D-димера у хворих з ФП була співставною у групах з фармакогенетичним та емпіричним методом підбору дози, проте встановлено зменшення частки хворих з підвищеним рівнем D-димера в групі фармакогенетичного підбору дози ВФ. Взаємозв'язку показників індукованої агрегації тромбоцитів та рівня D-димера з клінічними та генетичними особливостями не виявлено.

Існує певне число досліджень, що вивчали зв'язок прийому антикоагулянтів та показників агрегації тромбоцитів. Однак найчастіше у них застосовувалися прямі оральні антикоагулянти. Так, у дослідженні [197] агрегація тромбоцитів, викликана пептидом, що активує рецептор тромбіну (TRAP), була значно нижчою через 2 години після прийому едоксабану порівняно з початковим значенням. У дослідженні [198] показано, що інгібування фактора Ха на тлі терапії ривароксабаном та апіксабаном не впливає на агрегацію тромбоцитів, індувану АДФ, адреналіном і колагеном.

Разом з тим подібні дослідження з ВФ є рідкісними, і вони показали суперечливі результати: препарат або не впливав на агрегацію [199], або мав стимулюючий ефект [200]. В одній роботі виявлена кореляція між підвищенням МНВ внаслідок прийому ВФ та результатами індукованої агрегації тромбоцитів [201]. Зв'язок методу підбору дози ВФ та агрегації тромбоцитів у проаналізованій нами літературі не висвітлено. У нашому дослідженні менші показники АДФ-індукованої агрегації у пацієнтів з ФП та фармакогенетичним підбором дози ВФ можуть свідчити про потенційно нижчий ризик тромботичних подій у порівнянні з пацієнтами з ФП та емпіричним підбором дози ВФ, що підтверджує користь широкого застосування фармакогенетичного методу в клінічній практиці.

D-димер є одним із найуживаніших серед різних біомаркерів, які відображають активацію коагуляції, фібринолізу або обох цих процесів. Більшість опублікованих даних демонструють, що значення D-димера пов'язано з наявністю тромбозу передсердь, може мати прогностичне значення щодо несприятливих наслідків і смерті, корелює з об'ємом інфаркту мозку, а також може бути корисним для оцінки ступеня гіперкоагуляції пацієнтів з ФП після кардіоверсії [202, 203].

У дослідженні [204] вивчали рівень D-димера для оцінки ефективності антикоагулянтної терапії ВФ. Встановлено, що рівень D-димера після лікування суттєво знизився і був значно меншим, ніж в групі з аспірином. Авторами зроблено висновок, що D-димер можна використовувати як індикатори для оцінки ризику емболії та терапевтичної ефективності у пацієнтів з ФП.

Ми порівнювали рівень цього біомаркеру у хворих з різним способом підбору дози ВФ: емпіричним та фармакогенетичним. Достовірної різниці між групами за його концентрацією не знайдено. Однак нами встановлено зменшення кількості хворих з підвищеним рівнем D-димера в групі

фармакогенетичного підбору дози ВФ залежно від точок розподілу, які найбільш часто застосовується в наукових дослідженнях. Різниця кількості хворих з підвищеним рівнем D-димера між групами може бути пов'язана з більшим коливанням МНВ у хворих з ФП і емпіричним підбором дози ВФ, що свідчить про більшу терапевтичну ефективність при фармакогенетичному підборі дози.

У нашому дослідженні доведено, що у хворих з ФП та фармакогенетичним методом підбору дози ВФ достовірно зменшується частота та ризик розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції ($\chi^2 = 5,11$; RR = 0,50; CI 0,27 – 0,94; $p < 0,05$) та кровотеч ($\chi^2 = 9,57$; RR = 0,41; CI 0,22 – 0,77; $p < 0,05$) у порівнянні з емпіричним підбором дози ВФ, при цьому групи були співставні за показником TTR. Взаємозв'язку TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень з клінічними та генетичними чинниками у хворих з ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному підборі не виявлено, що свідчить про нівелювання впливу ендо- та екзогенних чинників при індивідуалізованому підборі дози.

Кумулятивна кінцева точка протягом року розвинулась у 19 (38%) пацієнтів з ФП основної групи, що достовірно нижче, ніж у пацієнтів контрольної групи – у 38 (63,33 %) хворих відповідно ($\chi^2 = 7,01$; $p < 0,05$). При цьому RR склав 0,6 (CI 0,40 – 0,90; $p < 0,05$), що свідчить про достовірне зменшення ризику її розвитку при персоніфікованому підборі дози із застосуванням генетичного тестування. На відміну від контрольної групи, у осіб основної групи не виявлено впливу мутації гена VKORC1 на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки. Натомість кумулятивна кінцева точка при фармакогенетичному підборі дози ВФ достовірно частіше розвивалася у жінок з ФП ($\chi^2 = 3,89$; $p < 0,05$) та у осіб з ожирінням ($\chi^2 = 10,74$; $p < 0,05$). При цьому жіноча стать підвищувала ризик її розвитку у 1,92 рази (CI 1,08 – 3,44; $p < 0,05$), а

ожиріння – у 2,61 рази (CI 1,49 – 4,57; $p < 0,05$). Відсутність впливу мутації гена VKORC1 на ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки в основній групі та зростання ролі клінічних чинників можна пояснити зменшенням значущості генетичного фактору у розвитку ускладнень терапії ВФ при персоніфікованій терапій.

Проаналізована нами література містить суперечливі дані щодо переваг фармакогенетичного тестування при тривалій терапії ВФ. Так, метааналіз, що включав 2505 пацієнтів, показав, що індивідуалізований підхід до підбору дози на основі визначення генетичних поліморфізмів при лікуванні понад місяць дозволяє покращити %TTR та знизити частоту великих кровотеч у порівнянні з емпіричним підходом. Водночас впливу на малі кровотечі та епізоди надмірної гіпокоагуляції виявлено не було [22]. Інший метааналіз 11 досліджень із залученням 2678 пацієнтів продемонстрував, що використання генетичного тестування дозволяє знизити частоту геморагічних ускладнень. Разом з тим суттєвих відмінностей у часі перебування МНВ у терапевтичному діапазоні та частоті епізодів надмірної гіпокоагуляції не зареєстровано [23]. Метааналіз публікацій, що представлені у базі даних PubMed та бібліотеці Cochrane, загалом 2626 пацієнтів, показав, що фармакогенетичний підхід до підбору дози ВФ є більш безпечним у порівнянні з емпіричним. Так, спостерігалось зменшення ризику виникнення геморагічних ускладнень та епізодів підвищення МНВ > 4 [24]. Дослідження впровадження генетичного підбору дози ВФ у роботу трьох клінік Великої Британії встановило збільшення часу знаходження МНВ у терапевтичному діапазоні на 7,49% у порівнянні з емпіричним методом [25]. Вищенаведені джерела свідчать про те, що фармакогенетичний підхід до підбору дози ВФ дозволяє підвищити безпечність довготривалої терапії шляхом зменшення частоти кровотеч, що узгоджується з результатами нашого дослідження. У частині робіт було виявлено здатність впливати також і на

ефективність лікування, а саме підвищення %TTR у порівнянні з емпіричним підходом, чого не спостерігалось у нашому дослідженні. Така відмінність може бути пояснена меншим розміром нашої вибірки, а також більш ретельним спостереженням за прихильністю до лікування в умовах антикоагулянтного кабінету.

Таким чином, отримані нами дані щодо доцільності та переваг фармакогенетичного методу підбору дози ВФ у хворих з ФП, незважаючи на деякі протиріччя у даних літератури, загалом узгоджуються зі світовими тенденціями.

ВИСНОВКИ

Запобігання тромбоемболічним подіям є одним з пріоритетних завдань менеджменту хворих з фібриляцією передсердь. Варфарин – широкоживаний антикоагулянт, що застосовується з цією метою. Вузкий терапевтичний діапазон, варіабельність фармакокінетики, взаємодія з іншими лікарськими засобами, індивідуальні генетичні особливості обумовлюють складність визначення адекватної дози ВФ та безпечного ведення таких пацієнтів. Новим підходом є персоналізований підбір дози ВФ з урахуванням індивідуальної чутливості до препарату на основі клінічних та генетичних чинників, що значно знижує ризик розвитку геморагічних ускладнень. Тому вивчення клінічних особливостей, показників плазмового, тромбоцитарного гемостазу та поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих з ФП з метою персоналізованого підходу до застосування ВФ з використанням фармакогенетического тестування в умовах антикоагулянтного кабінету є актуальним завданням сучасної медицини.

1. За результатами одномоментного поперечного дослідження встановлено, що у Запорізькому регіоні найбільш розповсюдженими є поліморфізми генів CYP4F2 (C/C – 56,0%, C/T – 35,3%, T/T – 8,7%) і VKORC1 (G/G – 38,0%, G/A – 50,0%, A/A – 12,0%), тоді як поширеність поліморфізмів CYP2C9*2 (C/C – 77,3%, C/T – 22,7%, T/T – 0%) і CYP2C9*3 (A/A – 88,7%, A/C – 10,7%, C/C – 0,6%) значно менша. Такий розподіл генотипів є співставним із європейською та загальноукраїнською популяціями. Статистично вірогідних відмінностей за розподілом частот генотипів між особами чоловічої і жіночої статі та різних вікових груп не виявлено.

2. За результатами генотипування у хворих з ФП та емпіричним підбором дози ВФ розподіл генотипів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 є

співставним з групою умовно здорових осіб. Встановлена статистично значуща різниця в добовій дозі ВФ при емпіричному методі підбору залежно від генотипів VKORC1 та CYP4F2, а саме: для пацієнтів з генотипом VKORC1 G/G медіана дози складає 6,25 (5,13; 7,50) мг, з генотипом G/A – 4,75 (3,75; 6,00), з генотипом A/A – 3,00 (2,50; 3,75) мг ($p < 0,05$); для генотипу CYP4F2 C/C медіана дози становить 4,50 (3,25; 6,25) мг, з генотипом C/T – 6,13 (5,00; 7,50), з генотипом T/T – 5,63 (5,00; 6,25) мг ($p < 0,05$). Наявність алеля А гена VKORC1 збільшує ймовірність дози ВФ менше 5 мг у 7,00 разів (СІ 1,98 – 24,72; $p < 0,05$), тоді як мутантний алель Т гена CYP4F2 збільшує ймовірність дози ВФ більше ніж медіана у 6,26 рази (СІ 1,58 – 24,78; $p < 0,05$). Внеску алельних поліморфізмів гена CYP2C9 у дозування ВФ не спостерігалось.

3. У хворих з ФП при емпіричному підборі дози ВФ, спостерігається збільшення частоти реєстрації значення TTR $< 70\%$ як критерія нестабільності антикоагуляції ($\chi^2 = 2,35$; $p < 0,05$) в підгрупі з балом за шкалою SAME-TT2R2 ≥ 2 . Взаємозв'язку TTR з поліморфізмами генів CYP2C9, CYP4F2 та VKORC1 не виявлено. Достовірно підвищують частоту розвитку надмірної гіпокоагуляції носійство поліморфного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 4,57$; RR = 2,14; СІ 1,06 – 4,69; $p < 0,05$) та прийом аміодарону ($\chi^2 = 3,13$; RR = 1,83; СІ 1,01 – 3,35; $p < 0,05$). Геморагічні ускладнення достовірно частіше розвиваються за наявності мутантного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 4,78$; RR = 2,14; СІ 1,08 – 4,25; $p < 0,05$), при цьому не виявлено зв'язку між частотою кровотеч та поліморфізмами інших генів і клінічними чинниками. Встановлено, що кумулятивна кінцева точка достовірно частіше виникала у пацієнтів-носіїв поліморфного алеля А гена VKORC1 ($\chi^2 = 8,74$; $p < 0,05$), при цьому ризик її виникнення зростав у 1,87 рази (СІ 1,16 – 3,07; $p < 0,05$).

4. За результатами генотипування у хворих з ФП та фармакогенетичним підбором дози ВФ розподіл генотипів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 є

співставним з групою умовно здорових осіб та контрольною групою. Валідність фармакогенетичного підбору дози ВФ у пацієнтів з ФП підтверджується співставністю медіан та прямим кореляційним зв'язком між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ ($r=+0,57$; $p<0,05$). При цьому точність алгоритму Gage та співавт. знижується для пацієнтів, що потребують високої щоденної дози ВФ. У хворих основної групи терапевтична доза ВФ достовірно менше відрізняється від ініціальної дози, про що свідчить менші абсолютна та відносна помилки прогнозу у порівнянні з контрольною групою ($1,05 \pm 0,14$ мг проти $1,51 \pm 0,14$ мг та $20,62 \pm 2,87$ % проти $33,78 \pm 3,85$ % відповідно; $p<0,05$).

5. У хворих з ФП при фармакогенетичному методі підбору дози ВФ достовірно нижчі ступінь (на 24,00%), час (на 3 хв 16 с) та швидкість за 30 с (на 19,50 %/хв) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з групою хворих з традиційним підбором дози, при цьому показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів між групами вірогідно не відрізнялись. Концентрація D-димера у хворих з ФП була співставною у групах з фармакогенетичним та емпіричним методом підбору дози, проте встановлено зменшення частки хворих з підвищеним рівнем D-димера в групі фармакогенетичного підбору дози ВФ. Взаємозв'язку показників індукованої агрегації тромбоцитів та рівня D-димера з дозою ВФ, клінічними та генетичними особливостями не виявлено.

6. У хворих з ФП та фармакогенетичним методом підбору дози ВФ зменшується частота та ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки ($\chi^2 = 7,01$; RR = 0,60; CI 0,40 – 0,90; $p<0,05$) та окремих її складових: епізодів надмірної гіпокоагуляції ($\chi^2 = 5,11$; RR = 0,50; CI 0,27 – 0,94; $p<0,05$); та кровотеч ($\chi^2 = 9,57$; RR = 0,41; CI 0,22 – 0,77; $p<0,05$) у порівнянні з емпіричним підбором дози ВФ, при цьому групи були співставні за показником TTR. Взаємозв'язку TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень з клінічними

та генетичними чинниками у хворих з ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному підборі не виявлено, що свідчить про нівелювання впливу ендо- та екзогенних чинників при індивідуалізованому підборі дози. Водночас факторами ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки при фармакогенетичному підборі дози ВФ протягом року спостереження були жіноча стать ($\chi^2 = 3,89$; RR = 1,92; CI 1,08 – 3,44; $p < 0,05$) та ожиріння ($\chi^2 = 10,74$; RR = 2,61; CI 1,49 – 4,57; $p < 0,05$) за відсутності впливу мутації гена VKORC1.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом для прогнозування незадовільного контролю МНВ ($TTR < 70\%$) слід проводити оцінювання за шкалою SAmе-TT2R2 і при сумі балів ≥ 2 ризик незадовільного контролю коагуляції вважати суттєвим. При підборі дози ВФ фармакогенетичним методом застосування шкали SAmе-TT2R2 є недоцільним.

2. У хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом для прогнозування епізодів надмірної гіпокоагуляції ($MNV > 4$) слід враховувати супутній прийом аміодарону, який підвищує ризик у 1,83 рази, та визначати поліморфізм гена VKORC1, який підвищує ризик у 2,14 рази.

3. У хворих з ФП при підборі дози ВФ емпіричним методом для прогнозування ризику розвитку геморагічних ускладнень слід визначати поліморфізм гена VKORC1, при наявності мутантного алеля якого ризик збільшується у 2,14 рази.

4. Хворим з ФП з метою зменшення епізодів надмірної гіпокоагуляції та ризику розвитку кровотеч більш доцільним є фармакогенетичний підбір дози варфарину в умовах динамічного довготривалого спостереження в антикоагулянтному кабінеті з визначенням показників тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Westerman, S., & Wenger, N. (2019). Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Current cardiology reviews*, 15(2), 136–144.
<https://doi.org/10.2174/1573403X15666181205110624>
2. Бідзіля, П. П., Каджарян, В. Г., & Капшитар, Н. І. (2021). Клінічний перебіг і наслідки хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією лівого шлуночка на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння з супутньою фібриляцією передсердь. *Запорізький медичний журнал*, 23(6), 778-783.
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.236247>
3. Фуштей, І.М., Подлужний, С.Г., & Сідь, Є.В. (2020). Ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь при поліморфізмах генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 165–172.
<https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11598>
4. Zhang, J., Johnsen, S. P., Guo, Y., & Lip, G. Y. H. (2021). Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics. *Cardiac electrophysiology clinics*, 13(1), 1–23.
<https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.10.010>
5. Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bah, 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. Y. H., 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>

6. Шершньова, О. В., Стецюк, О.О., Лісова, О.О., Хокер, Т.О. (2022) Сучасні аспекти лікування хворих з фібриляцією передсердь (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*. 6(135), 748–753. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.6.260847>

7. Jame, S., & Barnes, G. (2020). Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(1), 10–17. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898>

8. Själander S., Sjögren V., Renlund H., Norrving, B., & Själander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thrombosis research*. 2018. № 167. P. 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.022>

9. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., & ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*, 37(38), 2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

10. Ханюков, О., & Смольянова, О. (2021). Антикоагулянтна терапія у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь у реальній клінічній практиці: проблема безпечності терапії та прихильності до лікування. *Буковинський медичний вісник*, 25(2 (98)), 148-153. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.24>

11. Vazquez S. R. (2018). Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2018(1), 339–347. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.339>
12. Danese, E., Raimondi, S., Montagnana, M., Tagetti, A., Langae, T., Borgiani, P., Ciccacci, C., Carcas, A. J., Borobia, A. M., Tong, H. Y., Dávila-Fajardo, C., Rodrigues Botton, M., Bourgeois, S., Deloukas, P., Caldwell, M. D., Burmester, J. K., Berg, R. L., Cavallari, L. H., Drozda, K., Huang, M., ... Fava, C. (2019). Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in Influencing Coumarin Dose: A Single-Patient Data Meta-Analysis in More Than 15,000 Individuals. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 105(6), 1477–1491. <https://doi.org/10.1002/cpt.1323>
13. Sun, X., Yu, W. Y., Ma, W. L., Huang, L. H., & Yang, G. P. (2016). Impact of the *CYP4F2* gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical reports*, 4(4), 498–506. <https://doi.org/10.3892/br.2016.599>
14. Al-Eitan, L. N., Almasri, A. Y., & Khasawneh, R. H. (2019). Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 27(4), 484–490. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.01.011>
15. Repchuk, Y., Sydoruk, L., Fedoniuk, L., Nebesna, Z., Vasiuk, V., Sydoruk, A., & Iftoda, O. (2021). Association of Lipids' Metabolism with Vitamin D Receptor (rs10735810, rs222857) and Angiotensinogen (rs699) Genes Polymorphism in Essential Hypertensive Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(A), 1052–1056. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975>
16. Asiimwe, I. G., Zhang, E. J., Osanlou, R., Jorgensen, A. L., & Pirmohamed, M. (2021). Warfarin dosing algorithms: A systematic review. *British*

journal of clinical pharmacology, 87(4), 1717–1729.

<https://doi.org/10.1111/bcp.14608>

17. Johnson, J. A., Caudle, K. E., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Stein, C. M., Scott, S. A., Lee, M. T., Gage, B. F., Kimmel, S. E., Perera, M. A., Anderson, J. L., Pirmohamed, M., Klein, T. E., Limdi, N. A., Cavallari, L. H., & Wadelius, M. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 102(3), 397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>

18. 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., Langaee, 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>

19. Ohara, M., Suzuki, Y., Shinohara, S., Gong, I. Y., Schmerk, C. L., Tirona, R. G., Schwarz, U. I., Wen, M. S., Lee, M. T. M., Mihara, K., Nutescu, E. A., Perera, M. A., Cavallari, L. H., Kim, R. B., & Takahashi, H. (2019). Differences in Warfarin Pharmacodynamics and Predictors of Response Among Three Racial Populations. *Clinical pharmacokinetics*, 58(8), 1077–1089. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00745-5>

20. Bedewy, A. M. L., Sheweita, S. A., Mostafa, M. H., & Kandil, L. S. (2018). The Influence of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphisms on the Response to Warfarin in Egyptians. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 34(2), 328–336. <https://doi.org/10.1007/s12288-016-0725-4>

21. Harikrishnan, S., Koshy, L., Subramanian, R., Sanjay, G., Vineeth, C. P., Nair, A. J., Nair, G. M., & Sudhakaran, P. R. (2018). Value of VKORC1 (-1639G>A)

rs9923231 genotyping in predicting warfarin dose: A replication study in South Indian population. *Indian heart journal*, 70 Suppl 3(Suppl 3), S110–S115. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.07.006>

22. Dahal, K., Sharma, S. P., Fung, E., Lee, J., Moore, J. H., Unterborn, J. N., & Williams, S. M. (2015). Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Genotype-Guided vs Standard Dosing of Warfarin. *Chest*, 148(3), 701–710. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2947>

23. Shi, C., Yan, W., Wang, G., Wang, F., Li, Q., & Lin, N. (2015). Pharmacogenetics-Based versus Conventional Dosing of Warfarin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one*, 10(12), e0144511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144511>

24. Tse, G., Gong, M., Li, G., Wong, S. H., Wu, W. K. K., Wong, W. T., Roeber, L., Lee, A. P. W., Lip, G. Y. H., Wong, M. C. S., Liu, T., & International Health Informatics Study (IHIS) Network (2018). Genotype-guided warfarin dosing vs. conventional dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of clinical pharmacology*, 84(9), 1868–1882. <https://doi.org/10.1111/bcp.13621>

25. Jorgensen, A. L., Prince, C., Fitzgerald, G., Hanson, A., Downing, J., Reynolds, J., Zhang, J. E., Alfirovic, A., & Pirmohamed, M. (2019). Implementation of genotype-guided dosing of warfarin with point-of-care genetic testing in three UK clinics: a matched cohort study. *BMC medicine*, 17(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1308-7>

26. Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2021). A network meta-analysis of CYP2C9, CYP2C9 with VKORC1 and CYP2C9 with VKORC1 and CYP4F2 genotype-based warfarin dosing strategies compared to traditional. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 46(3), 640–648. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13334>

27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. Ding, W. Y., Gupta, D., & Lip, G. (2020). Atrial fibrillation and the prothrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart (British Cardiac Society)*, *106*(19), 1463–1468. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316977>
31. Kosiuk, J., Uhe, T., Stegmann, C., Ueberham, L., Bertagnolli, L., Dagues, N., Dinov, B., Müssigbrodt, A., Richter, S., Paetsch, I., Jahnke, C., Hilbert, S., Sommer, P., Hindricks, G., & Bollmann, A. (2019). Morphological determinators 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>
32. 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>

33. Gosk-Bierska, I., Wasilewska, M., & Wysokiński, W. (2016). Role of Platelets in Thromboembolism in Patients with Atrial Fibrillation. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 25(1), 163–171. <https://doi.org/10.17219/acem/38544>

34. 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>

35. 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 diseases : the official journal of National Stroke Association*, 23(3), e215–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.011>

36. 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>

37. Douma, R. A., le Gal, G., Söhne, M., Righini, M., Kamphuisen, P. W., Perrier, A., Kruip, 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>

38. Almorad, A., Ohanyan, A., Pintea Bentea, G., Wielandts, J. Y., El Haddad, M., Lycke, M., O'Neill, L., Morissens, M., De Keyzer, 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>

39. 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>

40. 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>

41. Sagris, M., Vardas, E. P., Theofilis, P., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., & Tousoulis, D. (2021). Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *International journal of molecular sciences*, *23*(1), 6. <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>

42. Schnabel, R. B., Haeusler, K. G., Healey, J. S., Freedman, B., Boriani, G., Brachmann, J., Brandes, A., Bustamante, A., Casadei, B., Crijns, H. J. G. M., Doehner, W., Engström, G., Fauchier, L., Friberg, L., Gladstone, D. J., Glotzer, T. V., Goto, S., Hankey, G. J., Harbison, J. A., Hobbs, F. D. R., ... Yan, B. (2019). Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*, *140*(22), 1834–1850.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267>

43. Sadlonova, M., Senges, J., Nagel, J., Celano, C., Klasen-Max, C., Borggrefe, M., Akin, I., Thomas, D., Schwarzbach, C. J., Kleeman, T., Schneider, S., Hochadel, M., Süsselbeck, T., Schwacke, H., Alonso, A., Haass, M., Ladwig, K. H., & Herrmann-Lingen, C. (2022). Symptom Severity and Health-Related Quality of Life

in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from the Observational ARENA Study. *Journal of clinical medicine*, 11(4), 1140.

<https://doi.org/10.3390/jcm11041140>

44. Son, Y. J., Baek, K. H., Lee, S. J., & Seo, E. J. (2019). Health-Related Quality of Life and Associated Factors in Patients with Atrial Fibrillation: An Integrative Literature Review. *International journal of environmental research and public health*, 16(17), 3042. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173042>

45. Morin, D. P., Bernard, M. L., Madias, C., Rogers, P. A., Thihalolipavan, S., & Estes, N. A., 3rd (2016). The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 91(12), 1778–1810. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.08.022>

46. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>

47. Наказ МОЗ України «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь»» №597 (2016)

48. Heijman, J., Linz, D., & Schotten, U. (2021). Dynamics of Atrial Fibrillation Mechanisms and Comorbidities. *Annual review of physiology*, 83, 83–106. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031720-085307>

49. Lau, D. H., Linz, D., & Sanders, P. (2019). New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Cardiac electrophysiology clinics*, *11*(4), 563–571. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2019.08.007>
50. Williams, B. A., Honushefsky, A. M., & Berger, P. B. (2017). Temporal Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival of Patients With Atrial Fibrillation From 2004 to 2016. *The American journal of cardiology*, *120*(11), 1961–1965. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.014>
51. Alonso, A., Almuwaqqat, Z., & Chamberlain, A. (2021). Mortality in atrial fibrillation. Is it changing?. *Trends in cardiovascular medicine*, *31*(8), 469–473. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.010>
52. Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Kannel, W. B., & Levy, D. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, *98*(10), 946–952. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>
53. Schnabel, R. B., Pecun, L., Rzyayeva, N., Lucerna, M., Purmah, Y., Ojeda, F. M., De Caterina, R., & Kirchhof, P. (2018). Symptom Burden of Atrial Fibrillation and Its Relation to Interventions and Outcome in Europe. *Journal of the American Heart Association*, *7*(11), e007559. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007559>
54. Kim, Y. G., Han, K. D., Choi, J. I., Choi, Y. Y., Choi, H. Y., Boo, K. Y., Kim, D. Y., Lee, K. N., Shim, J., Kim, J. S., Park, Y. G., & Kim, Y. H. (2021). Non-genetic risk factors for atrial fibrillation are equally important in both young and old age: A nationwide population-based study. *European journal of preventive cardiology*, *28*(6), 666–676. <https://doi.org/10.1177/2047487320915664>
55. Bunch T. J. (2020). Atrial Fibrillation and Dementia. *Circulation*, *142*(7), 618–620. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045866>

56. Oladiran, O., & Nwosu, I. (2019). Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, *9*(2), 113–120. <https://doi.org/10.1080/20009666.2019.1593781>
57. Migdady, I., Russman, A., & Buletko, A. B. (2021). Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Seminars in neurology*, *41*(4), 348–364. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726332>
58. Shaban, E. E., Shaban, A. E., Shokry, A., Iftikhar, H., & Zaki, H. A. (2022). Atrial Fibrillation With Decompensated Heart Failure Complicated With Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Cureus*, *14*(1), e21050. <https://doi.org/10.7759/cureus.21050>
59. Pastori, D., Pignatelli, P., Menichelli, D., Violi, F., & Lip, G. Y. H. (2019). Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clinic proceedings*, *94*(7), 1261–1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
60. Rohla, M., Weiss, T. W., Pecun, L., Patti, G., Siller-Matula, J. M., Schnabel, R. B., Schilling, R., Kotecha, D., Lucerna, M., Huber, K., De Caterina, R., & Kirchhof, P. (2019). Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ open*, *9*(3), e022478. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022478>
61. Cintra, F. D., & Figueiredo, M. J. O. (2021). Atrial Fibrillation (Part 1): Pathophysiology, Risk Factors, and Therapeutic Basis. Fibrilação Atrial (Parte 1): Fisiopatologia, Fatores de Risco e Bases Terapêuticas. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, *116*(1), 129–139. <https://doi.org/10.36660/abc.20200485>

62. Kallistratos, M. S., Poulimenos, L. E., & Manolis, A. J. (2018). Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacological research*, *128*, 322–326. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.10.007>
63. Carlisle, M. A., Fudim, M., DeVore, A. D., & Piccini, J. P. (2019). Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC. Heart failure*, *7*(6), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005>
64. Shamloo, A. S., Dages, N., Arya, A., & Hindricks, G. (2019). Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*, *57*(2), 99–109. <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0045>
65. Reddy, V., Taha, W., Kundumadam, S., & Khan, M. (2017). Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian heart journal*, *69*(4), 545–550. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.07.004>
66. Lavie, C. J., Pandey, A., Lau, D. H., Alpert, M. A., & Sanders, P. (2017). Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(16), 2022–2035. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.002>
67. Higa, S., Maesato, A., Ishigaki, S., Suenari, K., Chen, Y. J., & Chen, S. A. (2021). Diabetes and Endocrine Disorders (Hyperthyroidism/Hypothyroidism) as Risk Factors for Atrial Fibrillation. *Cardiac electrophysiology clinics*, *13*(1), 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.11.005>
68. Ye, J., Yao, P., Shi, X., & Yu, X. (2022). A systematic literature review and meta-analysis on the impact of COPD on atrial fibrillation patient outcome. *Heart & lung: the journal of critical care*, *51*, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.09.001>

69. Linz, D., Nattel, S., Kalman, J. M., & Sanders, P. (2021). Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. *Cardiac electrophysiology clinics*, *13*(1), 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.10.003>

70. John, B., & Lau, C. P. (2021). Atrial Fibrillation in Valvular Heart Disease. *Cardiac electrophysiology clinics*, *13*(1), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.11.007>

71. Waldmann, V., Laredo, M., Abadir, S., Mondésert, B., & Khairy, P. (2019). Atrial fibrillation in adults with congenital heart disease. *International journal of cardiology*, *287*, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.079>

72. Garg, L., Gupta, M., Sabzwari, S. R. A., Agrawal, S., Agarwal, M., Nazir, T., Gordon, J., Bozorgnia, B., & Martinez, M. W. (2019). Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical impact, and management. *Heart failure reviews*, *24*(2), 189–197. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9752-6>

73. Baman, J. R., Cox, J. L., McCarthy, P. M., Kim, D., Patel, R. B., Passman, R. S., & Wilcox, J. E. (2021). Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathies. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, *32*(10), 2845–2853. <https://doi.org/10.1111/jce.15083>

74. Yoneda, Z. T., Anderson, K. C., Quintana, J. A., O'Neill, M. J., Sims, R. A., Glazer, A. M., Shaffer, C. M., Crawford, D. M., Stricker, T., Ye, F., Wells, Q., Stevenson, L. W., Michaud, G. F., Darbar, D., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., Roden, D. M., & Shoemaker, M. B. (2021). Early-Onset Atrial Fibrillation and the Prevalence of Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes. *JAMA cardiology*, *6*(12), 1371–1379. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3370>

75. Gourraud, J. B., Khairy, P., Abadir, S., Tadros, R., Cadrin-Tourigny, J., Macle, L., Dyrda, K., Mondesert, B., Dubuc, M., Guerra, P. G., Thibault, B., Roy, D., Talajic, M., & Rivard, L. (2018). Atrial fibrillation in young patients. *Expert review of*

- cardiovascular therapy*, 16(7), 489–500.
<https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1490644>
76. Pérez-Riera, A. R., Barbosa-Barros, R., Pereira-Rejalaga, L. E., Nikus, K., & Shenasa, M. (2021). Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities in Patients with Risk Factors for Atrial Fibrillation. *Cardiac electrophysiology clinics*, 13(1), 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.10.002>
77. Harada, M., & Nattel, S. (2021). Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Cardiac electrophysiology clinics*, 13(1), 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.11.002>
78. Wijesurendra, R. S., & Casadei, B. (2019). Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, 105(24), 1860–1867. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>
79. Qiu, D., Peng, L., Ghista, D. N., & Wong, K. K. L. (2021). Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation. *Cardiovascular engineering and technology*, 12(3), 361–372. <https://doi.org/10.1007/s13239-021-00527-w>
80. Brundel, B. J. J. M., Ai, X., Hills, M. T., Kuipers, M. F., Lip, G. Y. H., & de Groot, N. M. S. (2022). Atrial fibrillation. *Nature reviews. Disease primers*, 8(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00347-9>
81. Terricabras, M., & Verma, A. (2020). Is pulmonary vein isolation enough for persistent atrial fibrillation?. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 31(8), 2148–2153. <https://doi.org/10.1111/jce.14381>
82. Nakashima, T., Nagase, M., Shibahara, T., Ono, D., Yamada, T., Tanabe, G., Suzuki, K., Yamaura, M., Ido, T., Takahashi, S., & Aoyama, T. (2021). Another mechanism of atrial fibrillation initiation?. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 32(7), 1979–1981. <https://doi.org/10.1111/jce.15110>

83. Schotten, U., Lee, S., Zeemering, S., & Waldo, A. L. (2021). Paradigm shifts in electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 23(23 Suppl 2), ii9–ii13. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa384>
84. Cheung, C. C., Nattel, S., Macle, L., & Andrade, J. G. (2021). Management of Atrial Fibrillation in 2021: An Updated Comparison of the Current CCS/CHRS, ESC, and AHA/ACC/HRS Guidelines. *The Canadian journal of cardiology*, 37(10), 1607–1618. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.06.011>
85. Tufano, A., & Galderisi, M. (2020). Can echocardiography improve the prediction of thromboembolic risk in atrial fibrillation? Evidences and perspectives. *Internal and emergency medicine*, 15(6), 935–943. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02303-5>
86. Okamatsu, H., & Okumura, K. (2018). Is Transesophageal Echocardiography Necessary in Every Case of Atrial Fibrillation Ablation?. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 82(11), 2701–2702. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-1042>
87. Potpara, T. S., Lip, G. Y. H., Blomstrom-Lundqvist, C., Boriani, G., Van Gelder, I. C., Heidbuchel, H., Hindricks, G., & Camm, A. J. (2021). The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*, 121(3), 270–278. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716408>
88. Wynn, G. J., Todd, D. M., Webber, M., Bonnett, L., McShane, J., Kirchhof, P., & Gupta, D. (2014). The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple

modification. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 16(7), 965–972. <https://doi.org/10.1093/europace/eut395>

89. Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. (2010). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137(2), 263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>

90. Hijazi, Z., Oldgren, J., Siegbahn, A., & Wallentin, L. (2017). Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical chemistry*, 63(1), 152–164. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182>

91. Shin, S. Y., Han, S. J., Kim, J. S., Im, S. I., Shim, J., Ahn, J., Lee, E. M., Park, Y. M., Kim, J. H., Lip, G. Y. H., & Lim, H. E. (2019). Identification of Markers Associated With Development of Stroke in "Clinically Low-Risk" Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American Heart Association*, 8(21), e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>

92. Zhu, W., He, W., Guo, L., Wang, X., & Hong, K. (2015). The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical cardiology*, 38(9), 555–561. <https://doi.org/10.1002/clc.22435>

93. Borre, E. D., Goode, A., Raitz, G., Shah, B., Lowenstern, A., Chatterjee, R., Sharan, L., Allen LaPointe, N. M., Yapa, R., Davis, J. K., Lallinger, K., Schmidt, R., Kosinski, A., Al-Khatib, S. M., & Sanders, G. D. (2018). Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thrombosis and haemostasis*, 118(12), 2171–2187. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675400>

94. Chao, T. F., Lip, G. Y. H., Lin, Y. J., Chang, S. L., Lo, L. W., Hu, Y. F., Tuan, T. C., Liao, J. N., Chung, F. P., Chen, T. J., & Chen, S. A. (2018). Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thrombosis and haemostasis*, 118(4), 768–777. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636534>
95. van Doorn, S., Debray, T. P. A., Kaasenbrood, F., Hoes, A. W., Rutten, F. H., Moons, K. G. M., & Geersing, G. J. (2017). Predictive performance of the CHA2DS2-VASc rule in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 15(6), 1065–1077. <https://doi.org/10.1111/jth.13690>
96. Xie, X., & Li, T. (2021). Anticoagulation for atrial fibrillation patients with the CHA2DS2-VASc score =1 (beyond sex). *Acta cardiologica*, 76(3), 258–264. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1720197>
97. Sulzgruber, P., Wassmann, S., Semb, A. G., Doehner, W., Widimsky, P., Gremmel, T., Kaski, J. C., Savarese, G., Rosano, G. M. C., Borghi, C., Kjeldsen, K., Torp-Pedersen, C., Schmidt, T. A., Lewis, B. S., Drexel, H., Tamargo, J., Atar, D., Agewall, S., & Niessner, A. (2019). Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*, 5(3), 171–180. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz016>
98. Chen, H. Y., Ou, S. H., Huang, C. W., Lee, P. T., Chou, K. J., Lin, P. C., & Su, Y. C. (2021). Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review

and Meta-Analysis. *Clinical drug investigation*, 41(4), 341–351.
<https://doi.org/10.1007/s40261-021-01016-7>

99. Dawwas, G. K., Dietrich, E., Cuker, A., Barnes, G. D., Leonard, C. E., & Lewis, J. D. (2021). Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Valvular Atrial Fibrillation : A Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 174(7), 910–919. <https://doi.org/10.7326/M20-6194>

100. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*, 383(9921), 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

101. Collins, P., Lewin, A., Vincze Irving, N., Sylvester, K., Fanikos, J., Goldhaber, S. Z., & Connors, J. M. (2021). Atrial Fibrillation Patients on Warfarin and Their Transition to Direct Oral Anticoagulants. *Critical pathways in cardiology*, 20(2), 103–107. <https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000251>

102. Ababneh, M., Nasser, S. A., Rababa'h, A., & Ababneh, F. (2021). Warfarin adherence and anticoagulation control in atrial fibrillation patients: a systematic review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 25(24), 7926–7933. https://doi.org/10.26355/eurrev_202112_27642

103. Li, H., Zhang, L., Xia, M., Zhang, C., & Jiang, T. (2021). The Comparison of Therapeutic Efficacy Between Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211044722.
<https://doi.org/10.1177/10760296211044722>

104. Aikins, J., Koomson, A., Ladele, M., Al-Nusair, L., Ahmed, A., Ashry, A., & Harky, A. (2020). Anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with prosthetic heart valves. *Journal of cardiac surgery*, *35*(12), 3521–3529. <https://doi.org/10.1111/jocs.15034>
105. Essa, H., Hill, A. M., & Lip, G. Y. H. (2021). Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiac electrophysiology clinics*, *13*(1), 243–255. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.11.003>
106. Freedman, B., Hindricks, G., Banerjee, A., Baranchuk, A., Ching, C. K., Du, X., Fitzsimons, D., Healey, J. S., Ikeda, T., Lobban, T. C. A., Mbakwem, A., Narasimhan, C., Neubeck, L., Noseworthy, P., Philbin, D. M., Jr, Pinto, F. J., Rwebembera, J., Schnabel, R. B., Svendsen, J. H., Aguinaga, L., ... Stepinska, J. (2021). World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation - A 2020 Update. *Global heart*, *16*(1), 41. <https://doi.org/10.5334/gh.1023>
107. Pluymaekers, N. A. H. A., Dudink, E. A. M. P., Luermans, J. G. L. M., Meeder, J. G., Lenderink, T., Widdershoven, J., Bucx, J. J. J., Rienstra, M., Kamp, O., Van Opstal, J. M., Alings, M., Oomen, A., Kirchhof, C. J., Van Dijk, V. F., Ramanna, H., Liem, A., Dekker, L. R., Essers, B. A. B., Tijssen, J. G. P., Van Gelder, I. C., ... RACE 7 ACWAS Investigators (2019). Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*, *380*(16), 1499–1508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900353>
108. Mark, D. B., Anstrom, K. J., Sheng, S., Piccini, J. P., Baloch, K. N., Monahan, K. H., Daniels, M. R., Bahnson, T. D., Poole, J. E., Rosenberg, Y., Lee, K. L., Packer, D. L., & CABANA Investigators (2019). Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *321*(13), 1275–1285. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0692>

109. Donaldson, C. J., & Harrington, D. J. (2017). Therapeutic warfarin use and the extrahepatic functions of vitamin K-dependent proteins. *British journal of biomedical science*, 74(4), 163–169. <https://doi.org/10.1080/09674845.2017.1336854>
110. January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Jr, Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Furie, K. L., Heidenreich, P. A., Murray, K. T., Shea, J. B., Tracy, C. M., & Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 140(2), e125–e151. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
111. Haas, S., Camm, J. A., Harald, D., Steffel, J., Virdone, S., Pieper, K., Brodmann, M., Schellong, S., Misselwitz, F., Kayani, G., Kakkar, A. K., & GARFIELD-AF Investigators (2022). GARFIELD-AF: risk profiles, treatment patterns and 2-year outcomes in patients with atrial fibrillation in Germany, Austria and Switzerland (DACH) compared to 32 countries in other regions worldwide. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 10.1007/s00392-022-02079-y. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02079-y>
112. Amin, A., Deitelzweig, S., Jing, Y., Makenbaeva, D., Wiederkehr, D., Lin, J., & Graham, J. (2014). Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use—learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 38(2), 150–159. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-1048-z>

113. Labaf, A., Själander, A., Stagmo, M., & Svensson, P. J. (2015). INR variability and outcomes in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Thrombosis research, 136*(6), 1211–1215. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.044>
114. Zawawi, N. A., Abdul Halim Zaki, I., Ming, L. C., Goh, H. P., & Zulkifly, H. H. (2021). Anticoagulation Control in Different Ethnic Groups Receiving Vitamin K Antagonist for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Frontiers in cardiovascular medicine, 8*, 736143. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.736143>
115. Kampouraki, E., & Kamali, F. (2019). Pharmacogenetics of anticoagulants used for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 15*(6), 449–458. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1623878>
116. Holm, J., Lindh, J. D., Andersson, M. L., & Mannheimer, B. (2017). The effect of amiodarone on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 15*(3), 446–453. <https://doi.org/10.1111/jth.13614>
117. Apostolakis, S., Sullivan, R. M., Olshansky, B., & Lip, G. (2013). Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest, 144*(5), 1555–1563. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0054>
118. Zulkifly, H., Lip, G. Y. H., & Lane, D. A. (2018). Use of the SAME-TT₂R₂ score to predict anticoagulation control in atrial fibrillation and venous thromboembolism patients receiving vitamin K antagonists: A review. *Heart rhythm, 15*(4), 615–623. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.026>
119. Pivatto Junior, F., Scheffel, R. S., Ries, L., Wolkind, R. R., Marobin, R., Barkan, S. S., Amon, L. C., & Biolo, A. (2017). SAME-TT₂R₂ Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse

- Events. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 108(4), 290–296.
<https://doi.org/10.5935/abc.20170052>
120. Proietti, M., Lane, D. A., & Lip, G. Y. (2016). Relation of the SAME-TT2R2 score to quality of anticoagulation control and thromboembolic events in atrial fibrillation patients: Observations from the SPORTIF trials. *International journal of cardiology*, 216, 168–172. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.131>
121. Lin, K. J., Singer, D. E., Glynn, R. J., Blackley, S., Zhou, L., Liu, J., Dube, G., Oertel, L. B., & Schneeweiss, S. (2017). Prediction Score for Anticoagulation Control Quality Among Older Adults. *Journal of the American Heart Association*, 6(10), e006814. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006814>
122. Del-Toro-Cervera, J., Demelo-Rodriguez, P., Galeano-Valle, F., Fidalgo, Á., Sampériz, Á., Muñoz-Torrero, J. F. S., Lima, J., Sigüenza, P., Tufano, A., Monreal, M., & RIETE Investigators (2020). Evaluation of the SAME-TT2R2 score to predict the quality of anticoagulation control in patients with venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists: Findings from the RIETE registry. *Thrombosis research*, 194, 178–182.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.022>
123. van Miert, J. H. A., Bos, S., Veeger, N. J. G. M., & Meijer, K. (2018). Clinical usefulness of the SAME-TT2R2 score: A systematic review and simulation meta-analysis. *PloS one*, 13(3), e0194208.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194208>
124. Park, Y. K., Lee, M. J., Kim, J. H., Kim, S. J., Kim, J. S., Lee, S. Y., & Bang, O. Y. (2015). Lack of Association of Clinical Factors (SAME-TT2R2) with CYP2C9/VKORC1 Genotype and Anticoagulation Control Quality. *Journal of stroke*, 17(2), 192–198. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.192>
125. da Silveira, M. M. B. M., Melo, L. A., Gomes, F. M. F., Andrade, L. J. C. B. D. R., Serur, I. P., Piscocya, I. C. V., Gueiros, R. M., Palmeira do Ó, K., de

Lima, R. E., Brasileiro, V. A. E., Vasconcelos, L. R. S., & Sobral Filho, D. C. (2019). Polymorphisms of *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* and *VKORC1* genes related to time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation using warfarin. *The application of clinical genetics*, *12*, 151–159. <https://doi.org/10.2147/TACG.S197316>

126. Skov, J., Bladbjerg, E. M., Leppin, A., & Jespersen, J. (2013). The influence of *VKORC1* and *CYP2C9* gene sequence variants on the stability of maintenance phase warfarin treatment. *Thrombosis research*, *131*(2), 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.11.004>

127. Abdullah-Koolmees, H., van Keulen, A. M., Nijenhuis, M., & Deneer, V. H. M. (2021). Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Frontiers in pharmacology*, *11*, 595219. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595219>

128. Zhu, Y., Swanson, K. M., Rojas, R. L., Wang, Z., St Sauver, J. L., Visscher, S. L., Prokop, L. J., Bielinski, S. J., Wang, L., Weinshilboum, R., & Borah, B. J. (2020). Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, *22*(3), 475–486. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0667-y>

129. Wittkowsky A. K. (2003). Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Seminars in vascular medicine*, *3*(3), 221–230. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44457>

130. Manikandan, P., & Nagini, S. (2018). Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Current drug targets*, *19*(1), 38–54. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>

131. Lindh, J. D., Holm, L., Andersson, M. L., & Rane, A. (2009). Influence of *CYP2C9* genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-

analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 65(4), 365–375. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0584-5>

132. Flora, D. R., Rettie, A. E., Brundage, R. C., & Tracy, T. S. (2017). CYP2C9 Genotype-Dependent Warfarin Pharmacokinetics: Impact of CYP2C9 Genotype on R- and S-Warfarin and Their Oxidative Metabolites. *Journal of clinical pharmacology*, 57(3), 382–393. <https://doi.org/10.1002/jcph.813>

133. Mak, M., Lam, C., Pineda, S. J., Lou, M., Xu, L. Y., Meeks, C., Lin, C., Stone, R., Rodgers, K., & Mitani, G. (2019). Pharmacogenetics of Warfarin in a Diverse Patient Population. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 24(6), 521–533. <https://doi.org/10.1177/1074248419843530>

134. Velizarova, M., Abedinov, P., Svinarov, D., Nikolov, V., & Hristova, J. (2022). Frequency Distribution of CYP2C9 and VKORC1 Mutations among Bulgarian Patients and their Importance for Anticoagulant Therapy. *Clinical laboratory*, 68(12), 10.7754/Clin.Lab.2022.220213. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220213>

135. Vidović, S., Škrbić, R., Stojiljković, M. P., Vidović, V., Bećarević, J., Stoisavljević-Šatara, S., & Maksimović, N. (2021). Prevalence of five pharmacologically most important CYP2C9 and CYP2C19 allelic variants in the population from the Republic of Srpska in Bosnia and Herzegovina. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 72(3), 129–134. <https://doi.org/10.2478/aiht-2021-72-3499>

136. Zhou, Y., Nevosadová, L., Eliasson, E., & Lauschke, V. M. (2023). Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Human genomics*, 17(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00461-z>

137. Н. М., & Горовенко, Н. Г. (2013). Частота розповсюдження алельних варіантів* 2 і* 3 гена CYP2C9 у населення України. *Одеський медичний журнал*, (2), 23-28. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Omj_2013_2_7

138. Chatron, N., Abi Khalil, R., Benoit, E., & Lattard, V. (2020). Structural Investigation of the Vitamin K Epoxide Reductase (VKORC1) Binding Site with Vitamin K. *Biochemistry*, 59(13), 1351–1360. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b01084>
139. Kovac, M., Rakićević, L., Maslač, A., & Radojković, D. (2009). *Vojnosanitetski pregled*, 66(8), 617–621. <https://doi.org/10.2298/vsp0908617k>
140. Roden, D. M., McLeod, H. L., Relling, M. V., Williams, M. S., Mensah, G. A., Peterson, J. F., & Van Driest, S. L. (2019). Pharmacogenomics. *Lancet (London, England)*, 394(10197), 521–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31276-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31276-0)
141. Goetz, L. H., & Schork, N. J. (2018). Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and sterility*, 109(6), 952–963. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.006>
142. Воронюк, К. О., & Сидорчук, Л. П. (2022). Роль поліморфізму генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у розвитку есенційної гіпертензії. *Буковинський медичний вісник*, 26(3 (103)), 20–24. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4>
143. Фуштей І. М., Подлужний С. Г. (2020). Вплив поліморфізму Т786С гена NOS3 на рівні метаболітів оксиду азоту серед пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь неклапанного генезу. *Буковинський медичний вісник*, 4 (96), 117–123. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.112>
144. Wake, D. T., Ilbawi, N., Dunnenberger, H. M., & Hulick, P. J. (2019). Pharmacogenomics: Prescribing Precisely. *The Medical clinics of North America*, 103(6), 977–990. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.002>
145. Dawes M. (2020). Pharmacogenetics in primary care. *Healthcare management forum*, 33(3), 97–101. <https://doi.org/10.1177/0840470419901285>

146. Luzum, J. A., Petry, N., Taylor, A. K., Van Driest, S. L., Dunnenberger, H. M., & Cavallari, L. H. (2021). Moving Pharmacogenetics Into Practice: It's All About the Evidence!. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 110(3), 649–661. <https://doi.org/10.1002/cpt.2327>

147. Picard, N., Boyer, J. C., Etienne-Grimaldi, M. C., Barin-Le Guellec, C., Thomas, F., Lorient, M. A., & French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx) (2017). Pharmacogenetics-based personalized therapy: Levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Therapie*, 72(2), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.014>

148. Mahtani, K. R., Heneghan, C. J., Nunan, D., Bankhead, C., Keeling, D., Ward, A. M., Harrison, S. E., Roberts, N. W., Hobbs, F. D., & Perera, R. (2012). Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD008685. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008685.pub2>

149. 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>

150. Graham, D. J., Baro, E., Zhang, R., Liao, J., Wernecke, M., Reichman, M. E., Hu, M., Illoh, O., Wei, Y., Goulding, M. R., Chillarige, Y., Southworth, M. R., MaCurdy, T. E., & Kelman, J. A. (2019). Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American journal of medicine*, 132(5), 596–604.e11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023>

151. Emren, Z. Y., Şenöz, O., Erseçgin, A., & Emren, S. V. (2021). Evaluation of Bleeding Rate and Time in Therapeutic Range in Patients Using Warfarin Before and During the COVID-19 Pandemic-Warfarin Treatment in

COVID-19. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211021495. <https://doi.org/10.1177/10760296211021495>

152. Lehto, M., Niiranen, J., Korhonen, P., Mehtälä, J., Khanfir, H., Hoti, F., Lassila, R., & Raatikainen, P. (2017). Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 26(6), 657–665. <https://doi.org/10.1002/pds.4194>

153. Jin, C., Cui, C., Seplowe, M., Lee, K. I., Vegunta, R., Li, B., Frishman, W. H., & Iwai, S. (2022). Anticoagulation for Atrial Fibrillation: A Review of Current Literature and Views. *Cardiology in review*, 10.1097/CRD.0000000000000489. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000489>

154. Zhu, Y., You, J., Gu, X., Zhu, H., & Liu, J. (2023). Pharmacogenetics of warfarin dosing in Chinese adults with nonvalvular atrial fibrillation. *European journal of clinical pharmacology*, 79(3), 427–435. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03458-8>

155. Yang, T., Zhou, Y., Chen, C., Lu, M., Ma, L., & Cui, Y. (2019). Genotype-guided dosing versus conventional dosing of warfarin: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 44(2), 197–208. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12782>

156. Zhang, J., Wu, T., Chen, W., Fu, J., Xia, X., & Chen, L. (2020). Effect of Gene-Based Warfarin Dosing on Anticoagulation Control and Clinical Events in a Real-World Setting. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1527. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01527>

157. Zhang, F., Zhang, C., Gu, C., Yu, Y., & Li, J. (2022). A clinical study of genetic testing to guide the dosing of warfarin after heart valve replacement. *BMC cardiovascular disorders*, 22(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02620-x>

158. Eljilany, I., Elewa, H., & Al-Badriyeh, D. (2022). Cost-Benefit Analysis of Genotype-Guided Interruption Days in Warfarin Pre-Procedural Management. *Current problems in cardiology*, 101128. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101128>

159. Moloney, E., Craig, D., Holdsworth, N., & Smithson, J. (2019). Optimising clinical effectiveness and quality along the atrial fibrillation anticoagulation pathway: an economic analysis. *BMC health services research*, 19(1), 1007. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4841-3>

160. Mitropoulou, C., Fragoulakis, V., Bozina, N., Vozikis, A., Supe, S., Bozina, T., Poljakovic, Z., van Schaik, R. H., & Patrinos, G. P. (2015). Economic evaluation of pharmacogenomic-guided warfarin treatment for elderly Croatian atrial fibrillation patients with ischemic stroke. *Pharmacogenomics*, 16(2), 137–148. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.167>

161. Verhoef, T. I., Redekop, W. K., Langenskiold, S., Kamali, F., Wadelius, M., Burnside, G., Maitland-van der Zee, A. H., Hughes, D. A., & Pirmohamed, M. (2016). Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided dosing of warfarin in the United Kingdom and Sweden. *The pharmacogenomics journal*, 16(5), 478–484. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.41>

162. Drozda, K., Pacanowski, M. A., Grimstein, C., & Zineh, I. (2018). Pharmacogenetic Labeling of FDA-Approved Drugs: A Regulatory Retrospective. *JACC. Basic to translational science*, 3(4), 545–549. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.06.001>

163. Rosendaal, F. R., Cannegieter, S. C., van der Meer, F. J., & Briët, E. (1993). A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis*, 69(3), 236–239.

164. Fihn, S. D., McDonell, M., Martin, D., Henikoff, J., Vermes, D., Kent, D., & White, R. H. (1993). Risk factors for complications of chronic anticoagulation.

A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Annals of internal medicine*, 118(7), 511–520. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005>

165. Olesen, J. B., Lip, G. Y., Hansen, M. L., Hansen, P. R., Tolstrup, J. S., Lindhardsen, J., Selmer, C., Ahlehoff, O., Olsen, A. M., Gislason, G. H., & Torp-Pedersen, C. (2011). Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d124. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>

166. Mitchell, C., Rahko, P. S., Blauwet, L. A., Canaday, B., Finstuen, J. A., Foster, M. C., Horton, K., Ogunyankin, K. O., Palma, R. A., & Velazquez, E. J. (2019). Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 32(1), 1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>

167. Buzoianu, A. D., Trifa, A. P., Mureșanu, D. F., & Crișan, S. (2012). Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 -1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(12), 2919–2924. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x>

168. Ross, K.A., Bigham, A. W., Edwards, M., Gozdzik, A., Suarez-Kurtz, G., & Parra, E. J. (2010). Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *Journal of Human Genetics*, 55(9), 582–589. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.73>

169. Cavallari, L. H., Momary, K. M., Patel, S. R., Shapiro, N. L., Nutescu, E., & Viana, M. A. (2011). Pharmacogenomics of warfarin dose requirements in Hispanics. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 46(2), 147–150. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2010.11.005>

170. Kimura, R., Miyashita, K., Kokubo, Y., Akaiwa, Y., Otsubo, R., Nagatsuka, K., Otsuki, T., Okayama, A., Minematsu, K., Naritomi, H., Honda, S., Tomoike, H., & Miyata, T. (2007). Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thrombosis Research*, 120(2), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.09.007>

171. EMBL-EBI. (n.d.). rs2108622. SNP. Ensembl.org. http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=19:1587912-1-15880121;v=rs2108622;vdb=variation;vf=202396216

172. Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskyi, Y. M. (2021). Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Запорізький медичний журнал*, 23(4), 476–479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>

173. Михайловський Я. М. (2020) Розповсюдженість поліморфізму генів VKORC1, CYP2C9 ТА CYP4F2 серед мешканців Запорізького регіону. *Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення : зб. тез за матеріалами наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів, присвяч. Дню науки* (22 трав. 2020 р., м. Харків). 25.

174. Колесник, М. Ю., & Михайловський В, Я. М. (2019). Поширеність алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 серед жителів Запорізької області. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 12(1), 53–59. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.159128>

175. Михайловський, Я. М. (2022). Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь. *Патологія*, 19(1), 12–17. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252662>

176. Mykhailovskyi Y. M. (2020) Warfarin therapeutic dose dependence on CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors* (26-28 November 2020, Lublin). 220.

177. Михайловський Я. М. (2021). Взаємозв'язок поліморфізмів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 з розвитком надмірної гіпокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином протягом року. *ВІМСО-2021: зб. тез за матеріалами VIII Міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених* (6-9 квіт. 2021 р, м. Чернівці). 106.

178. Михайловський Я. М. (2021). Вплив клінічних та генетичних чинників на розвиток надмірної гіпокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином. *Актуальні питання сучасної медицини : зб. тез за матеріалами XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих науковців та фахівців* (22-23 квіт. 2021 р., м. Харків). 105–106.

179. Михайловський Я. М. (2022). Прогностичне значення індексу SAME-TT2R2 при прийомі варфарину у хворих з фібриляцією передсердь в умовах антикоагулянтного кабінету. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2022 : матеріали 82-ї Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів* (17 трав. 2022 р., м. Запоріжжя). 28–29.

180. Колесник М. Ю., Камишний О. М., Михайловський Я. М. (2018). Взаємозв'язок поліморфізму генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 з розвитком геморагічних ускладнень при терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь: результати одноцентрового річного спостереження. *Український кардіологічний журнал*, 25(1). 54–59.
<https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/49>

181. Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskyi, Y. M. (2021). The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and

hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study. *East European science journal*, 1(1), 37–43. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/13659>.

182. Колесник, М. Ю., & Михайловський, Я. М. (2022). Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*, 24(4(133)), 390–395. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.256945>

183. Колесник М. Ю., Михайловський Я. М. (2022) Стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих із фібриляцією передсердь залежно від способу визначення дози варфарину. *Запорізький медичний журнал*, 24 (6 (135)), 647–651. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.6.263895>

184. Михайловський Я. М. (2021). Частота виникнення геморагічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози варфарину традиційним та фармакогенетичним методом. *XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України : зб. тез за матеріалами конгресу* (12-14 квіт. 2021 р., м. Тернопіль). 16.

185. Колесник М. Ю., Михайловський Я. М. (2022) Прогностична здатність алгоритму Gage у хворих з фібриляцією передсердь. *Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України* (20-23 вер. 2022 р. м. Київ). 50.

186. Jorgensen, A. L., FitzGerald, R. J., Oyee, J., Pirmohamed, M., & Williamson, P. R. (2012). Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 7(8), e44064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044064>

187. Zhang, J., Chen, Z., & Chen, C. (2016). Impact of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese

patients: A systematic review and meta-analysis. *Meta gene*, 9, 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.07.002>

188. Sridharan, K., Al Banna, R., Malalla, Z., Husain, A., Sater, M., Jassim, G., & Otoom, S. (2021). Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study. *Pharmacological reports: PR*, 73(5), 1405–1417. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00256-w>

189. Biswas, M., Bendkhale, S. R., Deshpande, S. P., Thaker, S. J., Kulkarni, D. V., Bhatia, S. J., Rajadhyaksha, A. G., Gogtay, N. J., & Thatte, U. M. (2018). Association between genetic polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 and safety and efficacy of warfarin: Results of a 5 years audit. *Indian heart journal*, 70 Suppl 3(Suppl 3), S13–S19. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.02.005>

190. Elewa, H., Qurishi, I., Abouelhassan, R., Abou Safrah, S., Alhamoud, E., & Bader, L. (2020). Effect of SAME-TT₂R₂ score and genetic polymorphism on the quality of anticoagulation control in Qatari patients treated with warfarin. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 49(4), 659–666. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02102-x>

191. Li, Y., Yu, J., Kuang, Y., Wu, C., Yang, L., Fang, Q., Pei, Q., & Yang, G. (2020). Quality of oral anticoagulation control in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation: a prospective controlled study. *Current medical research and opinion*, 36(9), 1433–1439. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1796611>

192. Tomek, A., Maťoška, V., Kolářová, T., Neumann, J., Sránek, M., Sarbochová, I., Táborský, L., Bojar, M., Goetz, P., & Serebruany, V. L. (2013). The bleeding risk during warfarin therapy is associated with the number of variant alleles of CYP2C9 and VKORC1 genes. *Cardiology*, 125(3), 182–191. <https://doi.org/10.1159/000350407>

193. Yang, J., Chen, Y., Li, X., Wei, X., Chen, X., Zhang, L., Zhang, Y., Xu, Q., Wang, H., Li, Y., Lu, C., Chen, W., Zeng, C., & Yin, T. (2013). Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*, *168*(4), 4234–4243. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.151>
194. O. Y., Cho, H. J., & Lee, S. Y. (2016). Evaluation of 16 genotype-guided Warfarin Dosing Algorithms in 310 Korean Patients Receiving Warfarin Treatment: Poor Prediction Performance in VKORC1 1173C Carriers. *Clinical therapeutics*, *38*(12), 2666–2674.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.10.014>
195. Chumnumwat, S., Yi, K., Luck Siri, A., Nosoongnoen, W., Chindavijak, B., Chulavatnatol, S., Sarapakdi, A., & Nathisuwan, S. (2018). Comparative performance of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithms derived from Caucasian, Asian, and mixed races in Thai population. *Cardiovascular therapeutics*, *36*(2), 10.1111/1755-5922.12315. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12315>
196. Saffian, S. M., Duffull, S. B., & Wright, D. (2017). Warfarin Dosing Algorithms Underpredict Dose Requirements in Patients Requiring ≥ 7 mg Daily: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *102*(2), 297–304. <https://doi.org/10.1002/cpt.649>
197. Nehaj, F., Sokol, J., Ivankova, J., Mokaň, M., Mokaň, 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>
198. 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>

199. 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 : an international journal in haemostasis and thrombosis*, 13(2), 129–134.
<https://doi.org/10.1097/00001721-200203000-00008>

200. Mieszczak, 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)

201. 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

202. S Markus H. (2020). D-dimer in ischemic stroke, and insights from HEADPOST into swallowing problems and outcome after stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 15(2), 121.
<https://doi.org/10.1177/1747493020906727>

203. Ibebuogu, U. N., Schafer, J. H., Schwade, M. J., Waller, J. L., Sharma, G. K., & Robinson, V. J. B. (2020). Useful indices of thrombogenesis in the exclusion of intra-cardiac thrombus. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 37(1), 86–95.
<https://doi.org/10.1111/echo.14562>

204. 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/hcf.2197>.

ДОДАТОК А

АКТИ

ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ННМЦ «Університетська
 клініка» Запорізького державного
 медичного університету,
 м. Запоріжжя
 Котляревська Е.В.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «31» січня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування безпечності антикоагулянтної терапії варфарином при фібриляції передсердь з урахуванням поліморфізму генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1».

(назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет,

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Михайловський Ярослав Максимович, Колесник Михайло Юрійович

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹

3. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*, 2022, Т. 24, № 4(133), С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2022 р. в кардіологічне відділення ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 01. 2022 р. по 01.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень 55

7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: строків лікування тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: ускладнень летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кардіологічним відділенням

ННМЦ «Університетська клініка»

Запорізького державного медичного університету _____ Нікітюк О.В.

«31» січня 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету,

м. Запоріжжя

Котляревська Е.В.
(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«31» січня

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб підбору дози варфарину при фібриляції передсердь на основі фармакогенетичного тестування»

(назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет,

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Михайловський Ярослав Максимович, Колесник Михайло Юрійович

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹

3. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2022 р. в кардіологічне відділення ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 01.2022 р. по 01.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень 55

7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: строків лікування тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: ускладнень летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кардіологічним відділенням

ННМЦ «Університетська клініка»

Запорізького державного медичного університету _____ Нікітюк О.В.

«31» січня 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету,

м. Запоріжжя,

Котляревська Е.В.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«03» лютого 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оцінка стану тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих з фібриляцією передсердь залежно від способу підбору дози варфарину»

(назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет,

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Михайловський Ярослав Максимович, Колесник Михайло Юрійович

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹3. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих із фібриляцією передсердь залежно від способу визначення дози варфарину. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 6. С.647-651. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252662.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2022 р. у відділення мультимодальної патології ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 01. 2022 р. по 01.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень 20

7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: строків лікування тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: ускладнень летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

завідувачка відділенням мультимодальної патології

ННМЦ «Університетська клініка»

Запорізького державного медичного університету, к.мед.н.

Світлицька О.А.

«03» лютого 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб підбору дози варфарину при фібриляції передсердь на основі фармакогенетичного тестування»

(назва пропозиції для впровадження)¹

- Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Колесник Михайло Юрійович, Михайловський Ярослав Максимович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskyi Ya. M. The interrelation between CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dosing and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study / M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi. *Journal East European Scientific*. 2021. Vol.1(65). P. 37-43.
Mykhailovskyi Y.M. Warfarin therapeutic dose dependence on CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in patients with atrial fibrillation. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors (Lublin, 26-28 November 2020). P. 220.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2021 р. в КНП «Міська лікарня №4» ЗМР, кардіологічне відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 03. 2021 р. по 06.2021 р.
- Загальна кількість спостережень 3
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

- Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кардіологічним відділенням
 КНП «Міська лікарня №4» ЗМР
 «30» 06 2021 р.

Гура Ю.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб підбору дози варфарину при фібриляції передсердь на основі фармакогенетичного тестування»

(назва пропозиції для впровадження)¹

1. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Колесник Михайло Юрійович, Михайловський Ярослав Максимович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
2. Джерело інформації: Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskyi Ya. M. The interrelation between CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dosing and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study / M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi. Journal East European Scientific. 2021. Vol.1(65). P. 37-43.
Mykhailovskyi Y.M. Warfarin therapeutic dose dependence on CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in patients with atrial fibrillation. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors (Lublin, 26-28 November 2020). P. 220.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
3. Впроваджено за 2021 р. в КНП «Міська лікарня №4» ЗМР, терапевтичне відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
4. Строки впровадження з 03. 2021 р. по 06.2021 р.
5. Загальна кількість спостережень 30
6. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач терапевтичним відділенням
КНП «Міська лікарня №4» ЗМР
« 30 » 06 2021 р.

Нечепуренко І.Г.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6»
 Запорізької міської ради, м. Запоріжжя
 Віталій ЛІТВІНОВ
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «09 Березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування безпечності терапії варфарином при фібриляції передсердь»
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
 Михайловський Ярослав Максимович, Колесник Михайло Юрійович
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4(133), С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6»
 Запорізької міської ради, амбулаторія загальної практики сімейної медицини № 2
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09. 2022 р. по 02.2023 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: строків лікування тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: ускладнень летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач амбулаторії ЗПСМ № 2
 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6»
 Запорізької міської ради

Підпис

Рамалью Роке Т.М.
 ПІБ

«09 Березня 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6»
 Запорізької міської ради, м. Запоріжжя
 Віталій ЛІТВІНОВ
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «02» березня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування стабільності антикоагулянтного ефекту варфарину у хворих з фібриляцією передсердь з урахуванням клінічних та генетичних чинників»

(назва пропозиції для впровадження)¹ (назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Михайловський Ярослав Максимович, Колесник Михайло Юрійович

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹

3. Джерело інформації: Михайловський Я. М. Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь. *Патологія*. 2022. Т. 19, №1. С. 12-17. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252662>

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» Запорізької міської ради, амбулаторія загальної практики сімейної медицини № 6

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09. 2022 р. по 02.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень 30

7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: строків лікування тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: ускладнень летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач амбулаторії ЗПСМ № 6
КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6»
Запорізької міської ради

О.С.
Підпис

Нестерова О.С.
ПІБ

«02» березня 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор комунального
некомерційного підприємства Харківської
обласної ради

«Обласна клінічна лікарня»
Ярош В.А.
(рівняння виводить які введено впровадження)
«29» листопада 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб прогнозування безпечності антикоагулянтної терапії варфарином при
фібриляції передсердь з урахуванням поліморфізму генів CYP2C9, CYP4F2,
VKORC1»

(назва пропозиції для впровадження)¹

- Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського.26
Колесник Михайло Юрійович, Михайловський Ярослав Максимович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskiy Ya. M. The interrelation between
CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dosing and hemorrhagic
complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study / M. Yu.
Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskiy. *Journal East European Scientific*. 2021. Vol.1(65). P. 37-
43.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2021 р. в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», кардіологічне
відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 08.2021 р. по 11.2021 р.
- Загальна кількість спостережень 50
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність
антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

- Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач кардіологічним відділенням
КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»
«29» листопада 2021 р.

Кузнєцов І.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Тернопільської міської ради
 Ростислав ЛЕВЧУК
 (керівник установи, в якій проведено
 впровадження)
 «31» жовтня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування стабільності антикоагуляційного ефекту варфарину у хворих з фібриляцією передсердь з урахуванням клінічних та генетичних чинників»

(назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет,

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Михайловський Ярослав Максимович, Колесник Михайло Юрійович

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹

3. Джерело інформації: Колесник М. Ю., Михайловський Я.М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*, 2022, Т. 24, №4(133), С. 390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2022 р. відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 08. 2022 р. по 10.2022 р.

6. Загальна кількість спостережень 35

7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: строків лікування тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: летальності; інвалідності; захворюваності	на 1-2	на 1-2
частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.		

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка відділення внутрішніх хвороб

КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»

Тернопільської міської ради

«31» 10 2022 р.

Людмила СКЛАДАНЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Міська поліклініка №3
 м. Чернівці
 11.05.21
 Юрій ЛИСЮК
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 30 » 12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб прогнозування безпечності антикоагулянтної терапії варфарином при фібриляції передсердь з урахуванням поліморфізму генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1»

(назва пропозиції для впровадження)¹

1. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Колесник Михайло Юрійович, Михайловський Ярослав Максимович
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
2. Джерело інформації: Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskyi Ya. M. The interrelation between CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dosing and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study /³ M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi. *Journal East European Scientific*. 2021. Vol.1(65). P. 37-43.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
3. Впроваджено за 2021 р. в КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці
 (назва лікувально-профілактичної установи)
4. Строки впровадження з 09.2021 р. по 12.2021 р.
5. Загальна кількість спостережень 30
6. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 15%	на 10%

7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 завідувач відділення сімейної медицини
 КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці
 «30» 12 2021 р.


 Василь БОЙКО



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування стабільності антикоагулянтного ефекту варфарину у хворих з фібриляцією передсердь з урахуванням клінічних та генетичних чинників»
 (назва пропозиції для впровадження)¹ (назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
 Михайловський Ярослав Максимович, Колесник Михайло Юрійович
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹

3. Джерело інформації: Михайловський Я. М. Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь. *Патологія*. 2022. Т. 19, №1. С. 12-17. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252662>
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №3 Полтавської міської ради», сімейна амбулаторія
 (назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.2022 р. по 02.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень 30

7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: строків лікування тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: ускладнень детальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 завідувач амбулаторії сімейної медицини №1
 КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №3
 Полтавської міської ради»

«28» лютого 2023 р.

Підпис

Гудкова О.В.
 ПІБ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- «Спосіб прогнозування безпечності терапії варфарином при фібриляції передсердь»
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
 Михайловський Ярослав Максимович, Колесник Михайло Юрійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4(133). С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено в КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2 Полтавської міської ради», сімейна амбулаторія
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 09.2022 р. по 02.2023 р.
- Загальна кількість спостережень 30
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність та безпечність антикоагулянтної терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: строків лікування тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: ускладнень летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

завідувач амбулаторією

КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2
 Полтавської міської ради»

Підпис

Кудінова Л.В.
 ПІБ

«28» 02 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету
професор Вадим ВІЗІР
«12» _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування стабільності антикоагулянтного ефекту варфарину у хворих з фібриляцією передсердь з урахуванням клінічних та генетичних чинників»

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Колесник М.Ю., Михайловський Я.М.

3. Джерело інформації:

Михайловський Я. М. Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1(54). С.12-17. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252662.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО.

5. Терміни впровадження: січень 2022 р. – грудень 2022 р.

6. Форма впровадження: у наукову роботу (застосування методики), навчально-педагогічний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).

7. Ефективність впровадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння щодо переваги індивідуалізованого способу підбору дози варфарину фармакогенетичним методом у хворих з фібриляцією передсердь з метою запобігання розвитку геморагічних ускладнень.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри сімейної медицини, терапії,
кардіології та неврології ФПО
Запорізького державного медичного університету
МОЗ України,
д.мед.н., професор

Віталій КРИВЕНКО

«11» _____ 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи Запорізького державного медичного університету
професор Вадим ВІЗІР
«22» грудня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб підбору дози варфарину при фібриляції передсердь на основі фармакогенетичного тестування».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Колесник М.Ю., Михайловський Я.М.

3. Джерело інформації:

Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4(133). С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

5. Терміни впровадження: січень 2022 р. – грудень 2022 р.

6. Форма впровадження: у науковий процес (застосування методики), у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність впровадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння щодо переваги ідентифікації антикоагулянтаї терапії варфарином шляхом підбору дози фармакогенетичним методом.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини
Запорізького державного медичного університету
д.мед.н., професор

 Дмитро ЛАШКУЛ

«22» грудня 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Запорізького державного
 медичного університету
 професор Вадим ВІЗІР
 «25» 12 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування безпечності антикоагулянтної терапії варфарином при фібриляції передсердь з урахуванням поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Колесник М.Ю., Михайловський Я.М.

3. Джерело інформації:

Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4(133). С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 2.

5. Терміни впровадження: січень 2022 р. – грудень 2022 р.

6. Форма впровадження: у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність впровадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо переваги способу підбору дози варфарину фармакогенетичним методом у хворих з фібриляцією передсердь з метою запобігання розвитку геморагічних ускладнень.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
 внутрішніх хвороб 2
 Запорізького державного медичного університету
 к.мед.н., доцент

Олександр ДЕМІДЕНКО

«23» 12 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету

професор Вадим ВІЗІР

«12» 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування безпечності антикоагулянтної терапії варфарином при фібриляції передсердь з урахуванням поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Колесник М.Ю., Михайловський Я.М.

3. Джерело інформації:

Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4(133). С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 3.

5. Терміни впровадження: січень 2022 р. – грудень 2022 р.

6. Форма впровадження: у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність впровадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо переваги способу підбору дози варфарину фармакогенетичним методом у хворих з фібриляцією передсердь з метою запобігання розвитку геморагічних ускладнень.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішніх хвороб 3
Запорізького державного медичного університету
Д.мед.н., доцент

Сергій ДОЦЕНКО

«23» 12 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету
_____ професор Вадим ВІЗІР
«22» 12 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування безпечності антикоагулянтної терапії варфарином при фібриляції передсердь».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Колесник М.Ю., Михайловський Я.М.

3. Джерело інформації:

Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4(133). С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології.

5. Терміни впровадження: січень 2022 р. – грудень 2022 р.

6. Форма впровадження: у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність впровадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо переваги способу підбору дози варфарину фармакогенетичним методом у хворих з фібриляцією передсердь з метою запобігання розвитку геморагічних ускладнень.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології
Запорізького державного медичного університету
д.мед.н., професор _____ Олег КРАЙДАШЕНКО

«22» 12 2022 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Буковинського державного
медичного університету
доцент Ігор ГЕРУШ
«30» грудня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку надмірної гіпокоагуляції на тлі терапії варфарином при фібриляції передсердь з урахуванням клінічних та генетичних чинників»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, здобувач Михайловський Я.М.
3. **Джерело інформації:**
 - Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskyi Ya. M. The interrelation between CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dosing and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study / M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi. Journal East European Scientific. 2021. Vol.1(65). P. 37-43.
 - Михайловський Я.М. Взаємозв'язок поліморфізмів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 з розвитком надмірної гіпокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином протягом року. «ВІМСО-2021»: зб. тез за мат. VIII Міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р.). С. 106.
 - Михайловський Я.М. Вплив клінічних та генетичних чинників на розвиток надмірної гіпокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином. «Актуальні питання сучасної медицини»: зб. тез за мат. XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих науковців та фахівців (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.). С. 105-106.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України
5. **Терміни впровадження:** вересень 2021 р. – грудень 2021 р.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).

Завідувач кафедри сімейної медицини
Буковинського державного медичного університету,
д.мед.н., професор

Лариса СИДОРЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. М'ясоєдов В.В.
 # «30» 11 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку надмірної гіпокоагуляції на тлі антикоагулянтної терапії варфарином при фібриляції передсердь з урахуванням поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, здобувач Михайловський Я.М.
3. **Джерело інформації:**
 - Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskyi Ya. M. The interrelation between CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dosing and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study / M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi. Journal East European Scientific. 2021. Vol.1(65). P. 37-43.
 - Михайловський Я.М. Взаємозв'язок поліморфізмів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 з розвитком надмірної гіпокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином протягом року. «ВІМСО-2021»: зб. тез за мат. VIII Міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р.). С. 106.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
5. **Терміни впровадження:** серпень 2021 р. – листопад 2021 р.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри
 внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
 Харківського національного медичного університету,
 д.мед.н., професор

Журавльова Л.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного



Валентин ДВОРНИК
_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування безпечності антикоагулянтної терапії варфарином при фібриляції передсердь».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Колесник М.Ю., Михайловський Я.М.

3. Джерело інформації:

Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4(133). С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Полтавський державний медичний університет, кафедра сімейної медицини і терапії.

5. Терміни впровадження: вересень 2022 р. – лютий 2023 р.

6. Форма впровадження: у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

7. Ефективність впровадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо переваги способу підбору дози варфарину фармакогенетичним методом у хворих з фібриляцією передсердь з метою запобігання розвитку геморагічних ускладнень.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Затверджено на засіданні кафедри 22 лютого 2023р. Протокол № 26
Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри

сімейної медицини і терапії _____

Марина БАБАНІНА

«2» 02 _____ 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи



Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
професор Аркадій ШУЛЬГАЙ

«листопада» 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування стабільності антикоагуляційного ефекту варфарину у хворих з фібриляцією передсердь з урахуванням клінічних та генетичних чинників»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, здобувач Михайловський Я.М.
3. **Джерело інформації:**
 - Михайловський Я. М. Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1(54). С.12-17. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252662.
 - Колесник М. Ю., Михайловський Я.М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, №4(133). С. 390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра терапії та сімейної медицини
5. **Терміни впровадження:** серпень 2022 р. – жовтень 2022 р.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).

Завідувач кафедри терапії та сімейної медицини
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
д-р мед. наук, професор

 Л.С. Бабінець

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного медичного
університету, д.мед.н., проф.
Олександр ГУДАРЬЯН

« 03 » 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування безпечності антикоагулянтної терапії варфарином при фібриляції передсердь з урахуванням поліморфізмів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1».

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Колесник М.Ю., Михайловський Я.М.

3. Джерело інформації:

Колесник М.Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4(133). С.390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Дніпровський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини 3.

5. Терміни впровадження: 25 вересня 2022 р. – 21 лютого 2023 р.

6. Форма впровадження: у навчальний процес (в матеріали практичних і семінарських занять).

7. Ефективність впровадження: матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо переваги способу підбору дози варфарину фармакогенетичним методом у хворих з фібриляцією передсердь з метою запобігання розвитку геморагічних ускладнень.

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини 3,
д.мед.н., професор

Олексій ХАНЮКОВ

« 15 » березня 2023 р.

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskyi Ya. M. Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, №4 (127). С. 476–480. DOI: 10.14739/2310-1210.2021.4.227002 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

2. Колесник М. Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4 (133). С. 390–395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945 (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

3. Михайловський Я. М. Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1 (54). С. 12–17. DOI: 10.14739/2310-1237.2022.1.252662.

4. Колесник М. Ю., Михайловський Я. М. Стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих із фібриляцією передсердь залежно від способу визначення дози варфарину. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 6 (135). С. 647–651. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.6.263895. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Михайловський Я. М. (2020) Розповсюдженість поліморфізму генів VKORC1, CYP2C9 ТА CYP4F2 серед мешканців Запорізького регіону. *Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення* : зб. тез за матеріалами наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів, присвяч. Дню науки (22 трав. 2020 р., м. Харків). 25.

2. Mykhailovskyi Y. M. (2020) Warfarin therapeutic dose dependence on CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors* (26-28 November 2020, Lublin). 220.

3. Михайловський Я. М. (2021). Взаємозв'язок поліморфізмів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 з розвитком надмірної гіпокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином протягом року. *VIMCO-2021: зб. тез за матеріалами VIII Міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених* (6-9 квіт. 2021 р, м. Чернівці). 106.

4. Михайловський Я. М. (2021). Частота виникнення геморагічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь при підборі дози варфарину традиційним та фармакогенетичним методом. *XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України* : зб. тез за матеріалами конгресу (12-14 квіт. 2021 р., м. Тернопіль). 16.

5. Михайловський Я. М. (2021). Вплив клінічних та генетичних чинників на розвиток надмірної гіпокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь на тлі терапії варфарином. *Актуальні питання сучасної медицини* : зб. тез за матеріалами XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих науковців та фахівців (22-23 квіт. 2021 р., м. Харків). 105–106.

6. Михайловський Я. М. (2022). Прогностичне значення індексу SAME-TT2R2 при прийомі варфарину у хворих з фібриляцією передсердь в умовах антикоагулянтного кабінету. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2022 : матеріали 82-ї Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів* (17 трав. 2022 р., м. Запоріжжя). 28–29.

7. Колесник М. Ю., Михайловський Я. М. (2022) Прогностична здатність алгоритму Gage у хворих з фібриляцією передсердь. *Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України* (20-23 вер. 2022 р. м. Київ). 50. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Колесник М. Ю., Камишний О. М., Михайловський Я. М. (2018). Взаємозв'язок поліморфізму генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 з розвитком геморагічних ускладнень при терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь: результати одноцентрового річного спостереження. *Український кардіологічний журнал*, 25(1). 54–59. <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/49> (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз, оформлення статті).

9. Колесник, М. Ю., & Михайловський В, Я. М. (2019). Поширеність алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 серед жителів Запорізької області. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 12(1), 53–59. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.159128> (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

10. Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskyi, Y. M. (2021). The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study. *East European science journal*, 1(1), 37–43.
<http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/13659>

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присв. Дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», м. Харків, 22 травня 2020 р. *(публікація тез, усна доповідь)*.

2. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors, Lublin, 26-28 November 2020. *(публікація тез, стендова доповідь)*.

3. VIII Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «ВІМСО-2021», м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р. *(публікація тез, усна доповідь)*.

4. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р. *(публікація тез, стендова доповідь)*.

5. XVIII міжнародна наукова конференція студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», м. Харків, 22-23 квітня 2021 р. *(публікація тез, усна доповідь)*.

6. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації-2021», м. Запоріжжя, 15-16 квітня 2021 р. *(усна доповідь)*.

7. 82-а Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2022», м. Запоріжжя, 17 травня 2022 р. *(публікація тез, усна доповідь)*.

8. Колесник М.Ю., Михайловський Я.М. Прогностична здатність алгоритму Gage у хворих з фібриляцією передсердь Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України 20-23 вересня 2022 р. м. Київ.- с. 50. *(публікація тез)*.

9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря», м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 р. *(усна доповідь)*.

10. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці», м. Тернопіль, 15-16 грудня 2022 р. *(усна доповідь)*.

11. XIX науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря», м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 р. *(постерна доповідь)*.

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: МИХАЙЛОВСЬКИЙ ЯРОСЛАВ МАКСИМОВИЧ 3458108472;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3458108472;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 2B6C7DF9A3891DA104000000BCAECSE00E5569003;
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 15:57 20.04.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)