

Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь

Я. М. Михайловський  *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: фібриляція передсердь, варфарин, CYP2C9, CYP4F2, VKORC1, поліморфізм, гени, SAME-TT2R2, стабільність антикоагуляції.

Патологія. 2022.
Т. 19, № 1(54).
С. 12-17

*E-mail:
yarikzgm@gmail.com

Мета роботи – визначити вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь (ФП) протягом року.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 60 хворих із ФП віком 70,50 (64,25; 76,25) року (32 чоловіки, 28 жінок). Показники коагулограми з розрахунком міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) визначали на апараті Coag Chrome 3003 щомісяця; встановлювали бали за шкалами CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED, SAME-TT2R2; TTR обчислювали за методом Rosendaal et al.

Поліморфізми генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням термоциклера CFX-96 (BioRad).

Результати. Медіани TTR у групах хворих із балом за шкалою SAME-TT2R2 <2 (n = 33) та ≥2 (n = 27) вірогідно не відрізнялися (74 % і 68 % відповідно, p > 0,05). У групі з прогнозованим лабільним МНВ зареєстрували достовірно більшу кількість хворих зі значенням TTR <70 % (59,36 % проти 30,30 %; $\chi^2 = 5,07$, p < 0,05). Оцінка за шкалою SAME-TT2R2 ≥2 підвищувала ризик незадовільного контролю МНВ у 1,96 раза (СІ 1,05–3,63). Взаємозв'язок TTR із поліморфізмами генів CYP2C9, CYP4F2 та VKORC1 не виявили.

Епізоди надмірної гіпокоагуляції (МНВ >4) протягом року зафіксували у 24 (40 %) хворих. Надмірна гіпокоагуляція вірогідно частіше розвивалася в носіїв поліморфного алеля А гена VKORC1 порівняно з диким генотипом G/G (51,43 % проти 24,00 %; $\chi^2 = 4,57$, p < 0,05). Наявність мутантного алеля А гена VKORC1 підвищувала ризик виникнення надмірної гіпокоагуляції в 2,14 раза (RR = 2,14; СІ 1,06–4,69).

Із клінічних факторів вірогідний вплив на розвиток надмірної гіпокоагуляції мало приймання аміодарону ($\chi^2 = 3,13$, p < 0,05) з відносним ризиком RR = 1,83 (СІ 1,01–3,35).

Висновки. Оцінювання за шкалою SAME-TT2R2 може бути корисним під час прогнозування незадовільного контролю МНВ, а визначення поліморфізмів гена VKORC1 – розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції. Для з'ясування потенційної ефективності та безпечності терапії варфарином необхідне комплексне оцінювання з використанням клінічних і генетичних методів.

Key words: atrial fibrillation, warfarin, CYP2C9, CYP4F2, VKORC1, polymorphism, genes, SAME-TT2R2, anticoagulation stability.

Pathologia
2022; 19 (1), 12-17

The influence of clinical and genetic factors on the stability of warfarin's anticoagulant effect in patients with atrial fibrillation

Ya. M. Mykhailovskyi

The aim. To investigate the influence of clinical and genetic factors on the stability of warfarin's anticoagulant effect in patients with atrial fibrillation (AF) during the year.

Materials and methods. The study involved 60 patients with AF, age 70.50 (64.25; 76.25) years (32 men and 28 women). Coagulogram indexes with International Normalized Ratio (INR) were determined using Coag Chrome 3003 monthly; the CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED, SAME-TT2R2 scales scores were evaluated; the calculation of TTR was performed using the Rosendaal method. CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms were determined using multiplex real time polymerase chain reaction in CFX-96 thermocycler (BioRad).

Results. Median TTR in groups of patients with SAME-TT2R2 score <2 (n = 33) and ≥2 (n = 27) did not differ significantly (74 % versus 68 % respectively, P > 0.05). There were significantly more patients with TTR <70 % in the group with predicted labile INR (59.36 % versus 30.30 %; $\chi^2 = 5.07$, P < 0.05). SAME-TT2R2 score ≥2 increased the risk of poor INR control by 1.96 times (CI 1.05–3.63). No association of TTR with CYP2C9, CYP4F2 and VKORC1 gene polymorphisms was found.

Episodes of excessive hypocoagulation (INR >4) were detected in 24 (40 %) patients during the year. Excessive hypocoagulation was significantly more common in patients carrying the allele A of the VKORC1 gene in comparison with non-carriers (51.43 % versus 24.00 %; $\chi^2 = 4.57$, P < 0.05). The presence of mutant allele A was associated with 2.14-fold higher risk of excessive hypocoagulation (RR = 2.14; CI 1.06–4.69).

Taking amiodarone ($\chi^2 = 3.13$; P < 0.05) had a significant effect on the development of excessive hypocoagulation with a relative risk RR = 1.83 (CI 1.01–3.35).

Conclusions. SAME-TT2R2 score can be useful to predict poor INR control, while VKORC1 genotype estimating – to predict excessive hypocoagulation episodes. An integrated approach using clinical and genetic methods is needed to determine the potential efficacy and safety of warfarin therapy.

Препарати вибору для профілактики ішемічного інсульту та системних емболій при фібриляції передсердь (ФП) – пероральні антикоагулянти, зокрема варфарин (ВФ), який залишається доволі вживаним препаратом у реальній клінічній практиці [1].

Призначаючи ВФ, слід враховувати, що його терапевтична доза широко варіює. Чинники, що впливають на режим дозування ВФ, – вік, стать, вага, дієта, приймання деяких медикаментів, наявність супутніх захворювань, активність ферментів метаболізму вітаміну К і біотрансформації ВФ [2–4]. Останнє залежить від індивідуальних генетичних особливостей, зокрема поліморфізмів генів VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 [5–7]. Тому встановлення дози та моніторинг лікування здійснюється під контролем коагулограми з визначенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Згідно з сучасними рекомендаціями, оптимальним є рівень МНВ у діапазоні 2,0–3,0, що показує баланс мінімальних ризиків інсульту та геморагій [1]. У разі зниження цього показника <2,0 зростає ризик тромбоемболічних подій, а при підвищенні >3,0 – значних кровотеч [8,9].

За рекомендаціями ESC 2020, показником адекватності антикоагуляції під час застосування антагоністів вітаміну К є TTR (time in therapeutic range, %) – час перебування МНВ у цільовому діапазоні. При підтриманні TTR >70 % варфарин є так само ефективним, як і прями пероральні антикоагулянти в профілактиці інсульту, хоча і має дещо більшу частоту геморагічних ускладнень порівняно з апіксабаном і дабігатраном, але не з ривораксобаном [10]. При TTR <65 % ризик інсульту та системної емболії зростає у 2,6 раза, значної кровотечі – в 1,5 раза, смерті від усіх причин – у 2,4 раза порівняно з відповідними показниками в разі TTR ≥65 % [11]. Кожне підвищення TTR на 10 % корелює зі зменшенням частоти системних тромбоемболій на 0,32 % за пацієнто-рік. Але TTR не має істотного впливу на виникнення кровотеч [12]. Більше прогностичне значення щодо геморагій мають епізоди підвищення МНВ >4 (епізоди надмірної гіпокоагуляції) [13]. Для оцінювання можливого недосягнення стабільності антикоагуляції найчастіше застосовують шкалу SAMe-TT2R2 [14].

У фаховій літературі наведено суперечливі дані щодо впливу генетичних поліморфізмів на TTR. Прогностичне значення індексу SAMe-TT2R2 залишається дискусійним [15–17]. Зв'язок епізодів надмірної гіпокоагуляції з генетичними поліморфізмами досліджено переважно в ініціальний період терапії, а при тривалому лікуванні він вивчений недостатньо.

Мета роботи

Визначити вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь протягом року.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 60 хворих із ФП різної етіології віком 70,5 (64,25; 76,25) року (32 чоловіки, 28 жінок). Пацієнти перебували під спостереженням в антикоа-

Таблиця 1. Шкала SAMe-TT2R2

Абревіатура	Показник	Бали	
S	Sex, female	Жіноча стать	1
A	Age <60	Вік менше ніж 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	Ліки, що взаємодіють (наприклад, аміодарон)	1
T ₂	Tobacco use	Куріння	2
R ₂	Race	Раса (неєвропеїдна)	2

АГ: артеріальна гіпертензія; ІХС: ішемічна хвороба серця; АПАНК: атеросклероз периферичних артерій кінцівок; ХСН: хронічна серцева недостатність.

гулянтному кабінеті на базі ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ протягом 1 року. Варфарин призначали відповідно до чинного алгоритму встановлення індивідуальної дози з досягненням цільових значень МНВ. Протягом періоду спостереження рівень МНВ після визначення дози препарату контролювали 1 раз на 4 тижні.

За хворими встановили патронаж із можливістю отримання консультативної допомоги дистанційно. Відомості про кожного хворого вносили в електронну базу даних (реєстр). Пацієнтам надавали детальні рекомендації щодо дієти та способу життя, особливостей контролю дози ВФ. Дизайн дослідження узгоджено з комісією з питань біоетики ЗДМУ.

Критерії залучення в дослідження – верифікована фібриляція передсердь, наявність письмової інформованої згоди на участь. Критерії виключення – протезовані клапани серця, вади серця, тяжкі порушення функції нирок і печінки, гострий коронарний синдром, гострі порушення мозкового кровообігу, онкологічні та гематологічні захворювання, психічні порушення, інфекції.

Клінічний діагноз ФП встановлювали згідно з рекомендаціями ESC (2020 року) [1]. Хворих обстежили за загальноприйнятими стандартами. Показники коагулограми з розрахунком міжнародного нормалізованого відношення встановлювали на апараті Coag Chrome 3003, оцінювали ризик тромбоемболічних подій за шкалою CHA2DS2-VASC і ризик кровотеч за шкалою HAS-BLED.

Значення TTR обчислювали за методом Rosendaal et al. [18], результат наведено у відсотках. Для всіх хворих розрахували бал за шкалою SAMe-TT2R2 відповідно до оригінального джерела [14]. Фактори, що включені в шкалу SAMe-TT2R, наведені в таблиці 1.

Поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих із ФП визначали у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в термоциклері CFX-96 (BioRad) з флуоресцентною схемою детекції стандартними наборами реагентів за методикою, що описана в попередніх роботах [19].

Статистично дані опрацювали за допомогою програми Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу змінних перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Залежно від типу розподілу дані наведено як $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або $Me (Q_{25}; Q_{75})$

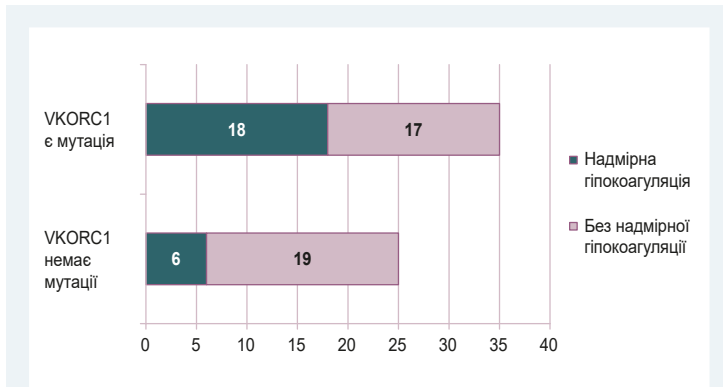


Рис. 1. Взаємозв'язок поліморфізму гена VKORC1-1639 (G/A) з розвитком надмірної гіпокоагуляції на тлі антикоагулянтної терапії ВФ.

Таблиця 2. Клінічна характеристика хворих, які включені в дослідження (n = 60)

Показник, одиниці вимірювання	n (%), M ± m, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)
Вік, років	68,20 ± 1,20
Чоловіки / жінки	32 / 28
Ішемічний інсульт / системні емболії в анамнезі	12 (20,00 %)
Артеріальна гіпертензія	56 (93,33 %)
ІХС (гострий коронарний синдром в анамнезі або стабільна стенокардія)	19 (31,67 %)
Хронічна серцева недостатність	40 (66,67 %)
Цукровий діабет / порушення глікемії натще	12 (20,00 %)
Хронічне обструктивне захворювання легень	1 (1,67 %)
Тютюнокуріння	5 (8,33 %)
Терапія аміодароном	11 (18,33 %)
Терапія статинами	51 (85,00 %)
Середній бал за шкалою CHA2DS2-VASc	3,43 ± 0,18
Середній бал за шкалою HAS-BLED	2,20 ± 0,13
Середній бал за шкалою SAMe-TT2R2	1,37 ± 0,10
Медіана TTR, %	72,00 (60,00; 79,50)
Медіана дози ВФ, мг	5,00 (3,75; 6,25)

Таблиця 3. Взаємозв'язок TTR із клінічними та генетичними чинниками у хворих із ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ

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

(медіана, 25 і 75 перцентилі). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента або непараметричного U-критерію Манна-Вітні для незалежних вибірок, враховуючи розподіл даних. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). Для визначення ступеня впливу певного чинника на патологічні порушення використали розрахунок відносного ризику (RR) з визначенням 95 % довірчого інтервалу (CI). Відмінності вважали вірогідними при рівні статистичної значущості p < 0,05.

Результати

Клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 2.

За даними, що наведені в таблиці 2, основа когорти – хворі з ФП високого тромботичного ризику, середній бал за шкалою CHA2DS2-VASc – 3,43 ± 0,18. Це зумовлено високою частотою наявності основних серцево-судинних захворювань. Так, артеріальну гіпертензію виявили в 93,3 % хворих, ішемічну хворобу серця – в 31,7 %, хронічну серцеву недостатність – у 66,7 % пацієнтів. Порушення вуглеводного обміну мали 20,0 % хворих.

Середній бал за шкалою HAS-BLED становив 2,20 ± 0,13, за шкалою SAMe-TT2R2 – 1,37 ± 0,10. Медіана дози ВФ становила 5,00 (3,75; 6,25) мг. Медіана TTR – 72,00 (60,00; 79,50) %. Значення понад 70 % зафіксовано у 34 хворих із ФП. Із препаратів, що впливають на метаболізм ВФ, 11 (18,33 %) хворих приймали аміодарон, 51 (85,00 %) – статини.

Встановлено, що медіани TTR у групах хворих із балом за шкалою SAMe-TT2R2 <2 (n = 33) та ≥2 (n = 27) вірогідно не відрізнялися (74 % і 68 % відповідно, p > 0,05). У групі з прогнозованим лабільним МНВ зареєстрували вірогідно більше хворих зі значенням TTR <70 % (59,36 % проти 30,30 %; $\chi^2 = 5,07$, p < 0,05). Оцінка за шкалою SAMe-TT2R2 ≥2 підвищувала ризик незадовільного контролю МНВ у 1,96 раза (CI 1,05–3,63). Взаємозв'язок TTR із поліморфізмами генів CYP2C9, CYP4F2 та VKORC1 не виявили (табл. 3).

Епізоди надмірної гіпокоагуляції (МНВ >4) протягом року зафіксували у 24 (40 %) хворих. Оцінка за шкалою HAS-BLED у хворих з епізодами надмірної гіпокоагуляції та без них вірогідно не відрізнялася (p > 0,05). Встановили, що надмірна гіпокоагуляція вірогідно частіше розвивалася у групі хворих-носіїв поліморфного алеля А гена VKORC1 порівняно з диким генотипом G/G (51,43 % проти 24,00 %; $\chi^2 = 4,57$, p < 0,05) (рис. 1). Наявність мутантного алеля А гена VKORC1 підвищувала ризик виникнення надмірної гіпокоагуляції у 2,14 раза (RR = 2,14; CI 1,06–4,69). Взаємозв'язок генотипів CYP2C9, CYP4F2 з епізодами надмірної гіпокоагуляції не виявили.

Серед клінічних факторів, що мають зв'язок із чутливістю до варфарину, вірогідний вплив на розвиток надмірної гіпокоагуляції мало приймання аміодарону ($\chi^2 = 3,13$, p < 0,05) з відносним ризиком RR = 1,83 (CI 1,01–3,35). Не встановили взаємозв'язок інших клінічних факторів, як-от вік, стать, зріст, вага, коморбідність, приймання статинів, із розвитком надмірної гіпокоагуляції.

Обговорення

Згідно з результатами нашого дослідження, оцінка за шкалою SAME-TT2R2 ≥ 2 асоційована з незадовільним контролем МНВ, хоча і не впливала на середній TTR у групі. У доступній фаховій літературі немає одностайної думки щодо прогностичної ролі цієї шкали. Метааналіз 2018 року [15], що включив 16 досліджень, підтвердив передбачувальну значущість індексу SAME-TT2R2 щодо недосягнення адекватної антикоагуляції. У дослідженні SPORTIF, яке включало 3665 пацієнтів, показано: шкала SAME-TT2R2 дала змогу виявити пацієнтів із більшою імовірністю досягнення субоптимального антикоагулянтного контролю зі збільшенням частоти тромбоемболічних подій [20]. Поряд із тим у низці досліджень показано відсутність впливу індексу SAME-TT2R2 на прогноз у хворих із ФП, незважаючи на можливість передбачити некомплаєнтних пацієнтів [16,21]. Але така відмінність може бути пояснена різною віковою структурою групи хворих, у частині випадків – розміром вибірки.

В інших метааналізах [21–23] показано, що оцінювання за шкалою SAME-TT2R2 допомагало виявити пацієнтів із високою імовірністю незадовільного контролю МНВ, але мало низьку прогностичну здатність. У дослідженні корейських вчених не визначили зв'язок між оцінкою за шкалою SAME-TT2R2 і лабільним МНВ [24]. Але такий результат можна пояснити іншою етнічною структурою пацієнтів, що брали участь у дослідженні. Отже, хоча предикторна роль шкали SAME-TT2R2 у передбаченні незадовільного контролю МНВ і, як наслідок, тромбоемболічних подій залишається дискусійною, наші результати загалом не суперечать даним інших досліджень і метааналізів.

Нині намагаються поліпшити діагностичну цінність шкали SAME-TT2R2. Припускають, що краща точність оцінювання стабільності антикоагуляції можлива, якщо використовувати дані щодо генотипів, які впливають на ефективність терапії варфарином. Але ми не виявили значущого взаємозв'язку мутацій генів CYP2C9, CYP4F2 і VKORC1 зі значенням TTR. Це дещо суперечить результатам окремих досліджень. Так, у роботі M. Da Silveira et al. показано: генотипи CYP2C9*3 (AA) і VKORC1-1639 (GG) асоційовані з гіршим антикоагулянтним контролем [25]. У дослідженні Jane Skov et al. виявлений зв'язок стабільності антикоагуляції з варіантними генотипами CYP2C9 і VKORC1 [26]. Але інші дослідники не виявили суттєвого впливу генетичних поліморфізмів на TTR, що збігається з нашими результатами [27,28].

Варіативність результатів можна пояснити етнічними особливостями та розбіжностями в дієті пацієнтів. Значення генетично детермінованої швидкості обміну вітаміну К у стабільності антикоагуляції істотно зменшується, якщо пацієнт добре проінструктований щодо правил харчової поведінки під час приймання варфарину та якщо здійснюється спостереження в умовах антикоагулянтного кабінету.

Один із найважливіших факторів ризику кровотеч, на думку багатьох авторів, – рівень коагуляції. У дослідженні SPIRIT показано: ризик виникнення внутрішньочерепного крововиливу збільшується в 1,37 раза на кожне перевищення МНВ на 0,5 одиниці більше за

терапевтичний діапазон [29]. Вплив клінічних і генетичних чинників на розвиток епізодів надмірної коагуляції під час тривалої терапії ВФ вивчено недостатньо. У дослідженні Yun Kyung Park et al. такий взаємозв'язок не встановили [24]. Розбіжності з нашим дослідженням можна пояснити різною расою пацієнтів. Зв'язок поліморфізму гена VKORC1 з епізодами надмірної гіпокоагуляції теоретично може призвести до більшої частоти розвитку кровотеч у хворих із мутантним генотипом. Це твердження узгоджується з нашими попередніми результатами: поліморфізм гена VKORC1 пов'язаний із підвищеною частотою геморагічних ускладнень з відносним ризиком 2,14 [30].

Висновки

1. У хворих із ФП, які мають бал за шкалою SAME-TT2R2 ≥ 2 , спостерігають збільшення частоти реєстрації значення TTR < 70 % як критерію нестабільності антикоагуляції ($\chi^2 = 2,35$, $p < 0,05$). Взаємозв'язок TTR із поліморфізмами генів CYP2C9, CYP4F2 і VKORC1 не виявили.

2. Надмірна гіпокоагуляція вірогідно частіше розвивалася у групі хворих-носіїв поліморфного алеля А гена VKORC1 порівняно з диким генотипом G/G ($\chi^2 = 4,57$, $p < 0,05$). Наявність мутантного алеля А гена VKORC1 підвищує ризик виникнення надмірної гіпокоагуляції у 2,14 раза (RR = 2,14; CI 1,06–4,69). Із клінічних факторів вірогідний вплив на розвиток надмірної гіпокоагуляції мало приймання аміодарону ($\chi^2 = 3,13$, $p < 0,05$) з відносним ризиком RR = 1,83 (CI 1,01–3,35).

3. Оцінювання за шкалою SAME-TT2R2 може бути корисним під час прогнозування незадовільного контролю МНВ, а визначення поліморфізмів гена VKORC1 – розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції. Тому для визначення потенційної ефективності та безпечності терапії варфарином необхідне комплексне оцінювання з використанням клінічних і генетичних методів.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні стабільності антикоагуляції варфарином у хворих з емпіричним і фармакогенетичним методом визначення дози.

Фінансування

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 09.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 28.03.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.03.2022

Відомості про автора:

Михайловський Я. М., PhD-аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-1310-8585](https://orcid.org/0000-0002-1310-8585)

Information about the author:

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

Список літератури

- [1] Hindricks G., Potpara T., Dagres et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] Warfarin dosing algorithms: A systematic review / I. G. Asimwe, E. J. Zhang, R. Osanlou et al. *British journal of clinical pharmacology*. 2021. Vol. 87, Iss. 4. P. 1717-1729. <https://doi.org/10.1111/bcp.14608>
- [3] The effect of amiodarone on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population / J. Holm, J. D. Lindh, M. L. Andersson, B. Mannheimer. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2017. Vol. 15, Iss. 3. P. 446-453. <https://doi.org/10.1111/jth.13614>
- [4] Non-Clinical Factors Associated with International Normalized Ratio Control in Patients on Warfarin Therapy: A Review Paper / T. Ramasamy, N. K. Pillai, C. G. Yap, N. K. Jahan. *Open Access Library Journal*. 2020. Vol. 7. P. 1-21. <https://doi.org/10.4236/oalib.1106947>
- [5] Al-Eitan L. N., Almasri A. Y., Khasawneh R. H. Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ*. 2019. Vol. 27, Iss. 4. P. 484-490. <https://doi.org/10.1016/j.sps.2019.01.011>
- [6] Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update / J. A. Johnson, K. E. Caudle, L. Gong et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017. Vol. 102, Iss. 3. P. 397-404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
- [7] Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis / X. Sun, W. Y. Yu, W. L. Ma et al. *Biomedical reports*. 2016. Vol. 4, Iss. 4. P. 498-506. <https://doi.org/10.3892/br.2016.599>
- [8] Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / W. Ageno, A. S. Gallus, A. Wittkowsky et al. *Chest*. 2012. Vol. 141, Suppl. 2. P. e44S-e88S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>
- [9] 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 / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 74, Iss. 1. P. 104-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
- [10] Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation / S. Sjölander, V. Sjögren, H. Renlund et al. *Thrombosis research*. 2018. Vol. 167. P. 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.022>
- [11] Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry / S. Haas, H. Ten Cat, G. Accetta et al. *PLoS one*. 2016. Vol. 11, Iss. 10. e0164076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164076>
- [12] 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 / A. Amin, S. Deitelzweig, Y. Jing et al. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2014. Vol. 38, Iss. 2. P. 150-159. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-1048-z>
- [13] Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group / S. D. Fihn, M. McDonell, D. Martin et al. *Annals of internal medicine*. 1993. Vol. 118, Iss. 7. P. 511-520. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005>
- [14] Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score / S. Apostolakis, R. M. Sullivan, B. Olshansky, G. Lip. *Chest*. 2013. Vol. 144, Iss. 5. P. 1555-1563. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0054>
- [15] Zulkify H., Lip G., Lane D. A. 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*. 2018. Vol. 15, Iss. 4. P. 615-623. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.026>
- [16] Pivatto Junior F., Scheffel R. S., Ries L. SAME-TT₂R₂ Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2017. Vol. 108, Iss. 4. P. 290-296. <https://doi.org/10.5935/abc.20170052>
- [17] Poli D., Antonucci E., Testi S., & Lip G. Y. A prospective validation of the SAME-TT₂R₂ score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Internal and emergency medicine*. 2014. Vol. 9, Iss. 4. P. 443-447. <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1065-8>
- [18] A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy / F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter, F. J. van der Meer, E. Briët. *Thrombosis and haemostasis*. 1993. Vol. 69, Iss. 3. P. 236-239.
- [19] Kolesnyk M. Y., Mykhailovskyi Y. M. Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Запорізький медичинський журнал*. 2021. T. 23, № 4. C. 476-479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>
- [20] Proietti M., Lane D. A., Lip G. Y. 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*. 2016. Vol. 216. P. 168-172. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.131>
- [21] Prediction Score for Anticoagulation Control Quality Among Older Adults / K. J. Lin, D. E. Singer, R. J. Glynn et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6, Iss. 10. e006814. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006814>
- [22] 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 / J. Del-Toro-Cervera, P. Demelo-Rodriguez, F. Galeano-Valle et al. *Thrombosis research*. 2020. Vol. 194. P. 178-182. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.022>
- [23] Clinical usefulness of the SAME-TT₂R₂ score: A systematic review and simulation meta-analysis / J. van Miert, S. Bos, N. Veeger, K. Meijer. *PLoS one*. 2018. Vol. 13, Iss. 3. e0194208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194208>
- [24] Lack of Association of Clinical Factors (SAME-TT₂R₂) with CYP2C9/VKORC1 Genotype and Anticoagulation Control Quality / Y. K. Park, M. J. Lee, J. H. Kim et al. *Journal of stroke*. 2015. Vol. 17, Iss. 2. P. 192-198. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.192>
- [25] Polymorphisms of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 genes related to time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation using warfarin / M. Da Silveira, L. A. Melo, F. Gomes et al. *The application of clinical genetics*. 2019. Vol. 12. P. 151-159. <https://doi.org/10.2147/TACG.S197316>
- [26] The influence of VKORC1 and CYP2C9 gene sequence variants on the stability of maintenance phase warfarin treatment / J. Skov, E. M. Bladbjerg, A. Leppin, J. Jespersen. *Thrombosis research*. 2013. Vol. 131, Iss. 2. P. 125-129. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.11.004>
- [27] Effect of SAME-TT₂R₂ score and genetic polymorphism on the quality of anticoagulation control in Qatari patients treated with warfarin / H. Elewa, I. Qurishi, R. Abouelhassan et al. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020. Vol. 49, Iss. 4. P. 659-666. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02102-x>
- [28] Quality of oral anticoagulation control in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation: a prospective controlled study / Y. Li, J. Yu, Y. Kuang et al. *Current medical research and opinion*. 2020. Vol. 36, Iss. 9. P. 1433-1439. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1796611>
- [29] Gorter J. W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFIT) study groups. *Neurology*. 1999. Vol. 53, Iss. 6. P. 1319-1327. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.6.1319>
- [30] Kolesnyk M. Y., Mykhailovskyi Y. M. 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*. 2021. Vol. 1, Iss. 1. P. 37-43.

References

- [1] Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J. J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G. A., Dilaveris P. E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J. M., La Meir M., Lane D. A., Lebeau J. P., Lettino M., Lip G., Pinto F. J., Thomas G. N., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association

- (EHRA) of the ESC. *European heart journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] Aasiimwe, 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>
 - [3] 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>
 - [4] Ramasamy, T., Pillai, N. K., Yap, C. G. & Jahan, N. K. (2020). Non-Clinical Factors Associated with International Normalized Ratio Control in Patients on Warfarin Therapy: A Review Paper. *Open Access Library Journal*, 7, 1-21. <https://doi.org/10.4236/oalib.1106947>
 - [5] 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*, 27(4), 484-490. <https://doi.org/10.1016/j.sps.2019.01.011>
 - [6] 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>
 - [7] 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>
 - [8] Agno, W., Gallus, A. S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E. M., & Palareti, G. (2012). Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2 Suppl), e44S-e88S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>
 - [9] 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(1), 104-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
 - [10] Sjalander, S., Sjogren, V., Renlund, H., Norring, B., & Sjalander, A. (2018). Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thrombosis research*, 167, 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.022>
 - [11] Haas, S., Ten Cate, H., Accetta, G., Angchaisuksiri, P., Bassand, J. P., Camm, A. J., Corbalan, R., Darius, H., Fitzmaurice, D. A., Goldhaber, S. Z., Goto, S., Jacobson, B., Kayani, G., Mantovani, L. G., Misselwitz, F., Pieper, K., Schellong, S. M., Stepinska, J., Turpie, A. G., van Eickels, M., ... GARFIELD-AF Investigators (2016). Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS one*, 11(10), e0164076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164076>
 - [12] Amin, A., Dettelzweig, 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>
 - [13] Fihn, S. D., McDonnell, 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>
 - [14] 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>
 - [15] Zulkify, H., Lip, G., & 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>
 - [16] 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>
 - [17] Poli, D., Antonucci, E., Testa, S., & Lip, G. Y. (2014). A prospective validation of the SAME-TT₂R₂ score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Internal and emergency medicine*, 9(4), 443-447. <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1065-8>
 - [18] 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.
 - [19] Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskyi, Y. M. (2021). Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Zaporozhye Medical Journal*, 23(4), 476-479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>
 - [20] 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>
 - [21] 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>
 - [22] Del-Toro-Cervera, J., Demelo-Rodriguez, P., Galeano-Valle, F., Fidalgo, A., Sampérez, Á., Muñoz-Torrero, J., 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>
 - [23] Van Miert, J., Bos, S., Veeger, N., & 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>
 - [24] 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>
 - [25] Da Silveira, M., Melo, L. A., Gomes, F., Andrade, L., Serur, I. P., Piscocoy, I., Gueiros, R. M., Palmeira do Ó, K., de Lima, R. E., Brasileiro, V., Vasconcelos, L., & 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>
 - [26] 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>
 - [27] Elewa, H., Qurishi, I., Abouelhassan, R., Abou Safran, 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>
 - [28] 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>
 - [29] Gorter J. W. (1999). Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology*, 53(6), 1319-1327. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.6.1319>
 - [30] 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.