

# Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом

М. Ю. Колесник <sup>A,E,F</sup>, Я. М. Михайловський <sup>\*B,C,D,E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

## Ключові слова:

фібриляція передсердь, варфарин, CYP2C9, CYP4F2, VKORC1, генетичний поліморфізм, фармакогенетика, надмірна гіпокоагуляція, кровотечі.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 4(133).  
С. 390-395

\*E-mail:  
yarikzgm@gmail.com

**Мета роботи** – оцінити ефективність і безпечність терапії варфарином (ВФ) у хворих із фібриляцією передсердь (ФП) під час визначення дози фармакогенетичним методом в умовах антикоагулянтного кабінету за результатами однорічного проспективного спостереження.

**Матеріали та методи.** Обстежили 110 хворих із ФП (середній вік – 68,72 ± 0,79 року; 57 чоловіків, 53 жінки). Методом стратифікованої рандомізації пацієнтів із ФП поділили на дві групи: основна – 50 хворих із ФП і визначенням дози ВФ фармакогенетичним методом; контрольна – 60 обстежених із ФП і традиційним призначенням дози ВФ. Через 1 рік спостереження вивчили віддалені кінцеві точки: епізоди надмірної гіпокоагуляції (MHB > 4) та кровотечі. Досліджували поліморфізми генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 шляхом полімеразної ланцюгової реакції; показники коагулограми з розрахунком MHB щомісяця; обчислювали бали за шкалами CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, HAS-BLED, SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>; значення TTR – за методом Rosendaal et al.

**Результати.** Розподіл частот генотипів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих із ФП основної та контрольної груп відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. У пацієнтів із ФП і фармакогенетичним методом визначення дози ВФ вірогідно зменшувалася частота та ризик розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції ( $\chi^2 = 5,11$ ;  $p < 0,05$ ; RR = 0,50 (CI 0,27; 0,94)) і кровотеч ( $\chi^2 = 9,57$ ;  $p < 0,05$ ; RR = 0,41 (CI 0,22; 0,77)); групи не відрізнялися за показником TTR.

Валідність фармакогенетичного визначення дози ВФ підтверджена зіставністю медіан і прямим кореляційним зв'язком між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ ( $r = +0,57$ ;  $p < 0,05$ ). Не виявили взаємозв'язок TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень із клінічними, генетичними чинниками у разі фармакогенетичного встановлення дози ВФ.

**Висновки.** У хворих із ФП використання фармакогенетичного підходу до визначення дози ВФ в умовах антикоагулянтного кабінету сприяє зменшенню частоти, ризику розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції та кровотеч, а також нівелює вплив ендо- й екзогенних чинників при персоналізованому веденні пацієнтів.

## Key words:

atrial fibrillation, warfarin, CYP2C9, CYP4F2, VKORC1, genetic polymorphism, pharmacogenetics, excessive hypocoagulation, bleeding.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (4), 390-395

## Efficacy and safety of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation using genotype-guided dosing method

M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi

**The aim.** To evaluate the efficacy and safety of warfarin (WF) therapy in patients with atrial fibrillation (AF) using pharmacogenetic dosing method at an anticoagulant monitoring office according to the results of a one-year prospective follow-up.

**Materials and methods.** The study involved 110 patients with AF (mean age 68.72 ± 0.79; men – 57, women – 53). By the method of stratified randomization, the patients with AF were divided into two groups: the main group – 50 patients with AF and genotype-guided dosing method, the control group – 60 patients with AF and clinical dosing method. The outcomes were examined after the one-year follow-up: excessive hypocoagulation episodes (INR > 4) and bleeding. CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 gene polymorphisms were determined using multiplex real time polymerase chain reaction; INR was controlled monthly; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, HAS-BLED, SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> scale scores were evaluated; TTR was calculated using the Rosendaal method.

**Results.** The distribution of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genotypes in the main and control groups were in accordance with the Hardy–Weinberg equilibrium. In patients with AF and genotype-guided dosing, the frequency and risk of excessive hypocoagulation episodes ( $\chi^2 = 5.11$ ;  $P < 0.05$ ; RR = 0.50 (CI 0.27; 0.94)) and bleeding ( $\chi^2 = 9.57$ ;  $P < 0.05$ ; RR = 0.41 (CI 0.22; 0.77)) were significantly lower. However, the groups did not differ in TTR.

The validity of genetic-guided dosing was confirmed by the comparability of the medians and the direct correlation between the calculated and therapeutic WF doses ( $r = +0.57$ ;  $P < 0.05$ ). There were no relationships between TTR, excessive hypocoagulation episodes, hemorrhagic complications and clinical and genetic factors in the main group.

**Conclusions.** In patients with AF, the use of genotype-guided dosing method in the anticoagulant monitoring office helped to reduce the frequency and risk of excessive hypocoagulation episodes and bleeding as well as eliminate the influence of endogenous and exogenous factors in the personalized management of patients.

Запобігання тромбоемболічним подіям є одним із пріоритетних завдань менеджменту хворих із фібриляцією передсердь. Варфарин (ВФ) – широкоживаний антикоагулянт, який застосовують із цієї метою [1,2]. Визначення адекватної терапевтичної дози ВФ становить серйозну клінічну проблему, що пов'язана з вузьким терапевтичним діапазоном, варіабельністю його фармакокінетики, взаємодією з іншими лікарськими засобами [3,4].

Крім традиційного емпіричного підходу, одним із шляхів визначення оптимальної дози ВФ є оцінювання індивідуальної чутливості до препарату, враховуючи генетичні особливості. Найбільший внесок у зміни терапевтичної дози ВФ роблять мутації генів, що кодують цитохроми CYP2C9, як-от поліморфізми CYP2C9\*2 та CYP2C9\*3, CYP4F2, а також субодиночку 1 епоксидредуктази вітаміну К VKORC1 [5–7]. Доцільність використання саме цих генотипів під час фармакогенетичного визначення дози ВФ обґрунтована також доволі високою частотою поширення їхніх мінорних алелів в українській популяції [8].

Нині є чимало алгоритмів персоналізованого визначення дози ВФ [9]. Один із найточніших, а тому найчастіше використовуваних, – алгоритм В. F. Gage et al. [10]. Крім названих генетичних поліморфізмів, у ньому враховано також клінічні особливості: вік, стать, раса, зріст, вага, куріння, приймання лікарських засобів, як-от аміодарону та статинів [11]. Для зручності практичного використання цей алгоритм наведено на електронному ресурсі warfarindosing.org.

Досвід деяких країн свідчить про економічні переваги генетичного підходу до визначення дози ВФ [12–14]. Результати низки досліджень показали, що персоналізований підхід на основі фармакогенетичного тестування дає змогу суттєво підвищити безпечність лікування в ініціальний період і скоротити час визначення терапевтичної дози варфарину [15,16]. Однак здатність такого способу впливати на віддалені кінцеві точки терапії ВФ (час перебування міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у терапевтичному діапазоні (ТТР), епізоди підвищення МНВ > 4 (надмірної гіпокоагуляції) та геморагічні ускладнення протягом року лікування) залишається дискусійною [17–20].

## Мета роботи

Оцінити ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом в умовах антикоагулянтного кабінету за результатами однорічного проспективного спостереження.

## Матеріали і методи дослідження

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

Обстежили 110 хворих із фібриляцією передсердь (середній вік – 68,72 ± 0,79 року; 57 чоловіків, 53 жінки), які перебували під динамічним амбулаторним спосте-

реженням в антикоагулянтному кабінеті клініки та мали змогу отримати дистанційну консультацію.

Методом стратифікованої рандомізації хворих із фібриляцією передсердь (ФП) поділили на дві групи: основна – 50 пацієнтів із ФП і визначенням дози ВФ фармакогенетичним методом; контрольна – 60 осіб із ФП і традиційним призначенням дози ВФ. Через 1 рік спостереження у хворих із ФП вивчили віддалені кінцеві точки: епізоди надмірної гіпокоагуляції (МНВ > 4) та кровотечі.

Клінічний діагноз ФП встановили за рекомендаціями ESC (2020 р.) [1]. Критерії залучення: верифікована фібриляція передсердь, наявність документально оформленої добровільної згоди на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення: протезовані клапани серця, діагностовані вади серця, тяжкий ступінь порушення функції нирок і печінки, гострий коронарний синдром, гострі порушення мозкового кровообігу, психічні, онкологічні та гематологічні захворювання, інфекції.

У хворих основної групи початкову дозу варфарину розраховували, ґрунтуючись на результатах фармакогенетичного тестування за алгоритмом В. F. Gage et al. [11]. Використали електронний ресурс warfarindosing.org, надалі здійснили титрування дози. Хворим контрольної групи варфарин призначали згідно з чинним алгоритмом встановлення індивідуальної дози з досягненням цільових значень МНВ [21]. У всіх пацієнтів після призначення дози ВФ контроль МНВ здійснювали 1 раз на 4 тижні.

Обстеження хворих здійснили за загальноприйнятими стандартами. Показники коагулограми з розрахунком МНВ встановили на апараті Coag Chrome 3003, ризик тромбоемболічних подій оцінювали за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ризик кровотеч – за шкалою HAS-BLED. Значення ТТР (час перебування МНВ у терапевтичному діапазоні, %) обчислювали за методом Rosendaal et al. [22]; бал за шкалою SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> розраховували за методикою [23].

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 відомою методикою [8].

Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою пакету програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу щодо розподілу кількісних показників відповідно до нормального закону перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Залежно від типу розподілу дані наведено як  $M \pm m$  (середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q25; Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль); якісні показники – як абсолютні та відносні частоти. Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента або непараметричного U-критерію Манна–Вітні для незалежних вибірок, враховуючи розподіл даних. Різницю за якісними ознаками оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона (якщо вибірка мала – з поправкою Йетса). Для визначення асоціації між показниками та прогностичної значущості факторів використовували кореляційний аналіз Спірмена та розрахунок відносного ризику (RR) з визначенням 95 % довірчого інтервалу (CI). Відмінності вважали вірогідними при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

**Таблиця 1.** Порівняння частот генотипів CYP2C9, CYP4F2 та VKORC1 із розрахованою за рівноваго Харді–Вайнберга (HWE) у хворих основної групи

Генотипи n = 50	Випадки n = 50	HWE n = 50	$\chi^2$	p	
CYP2C9*2	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		
CYP2C9*3	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/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/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		

**Таблиця 2.** Клінічна характеристика хворих, залучених у дослідження (n = 110)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, фармакогенетичне визначення дози ВФ, n = 50	Контрольна група, емпіричне призначення дози ВФ, n = 60
Вік, роки	67,14 ± 1,08	68,20 ± 1,20
Чоловіки / жінки	25 / 25	32 / 28
Ішемічний інсульт / системні емболії в анамнезі	3 (6,00 %)	12 (20,00 %)
Артеріальна гіпертензія	45 (90,00 %)	56 (93,33 %)
ІХС (гострий коронарний синдром в анамнезі або стабільна стенокардія)	20 (40,00 %)	19 (31,67 %)
Хронічна серцева недостатність	33 (66,00 %)	40 (66,67 %)
Цукровий діабет / порушення глікемії натще	7 (14,00 %)	12 (20,00 %)
Хронічне обструктивне захворювання легень	3 (6,00 %)	1 (1,67 %)
Тютюнокуріння	2 (4,00 %)	5 (8,33 %)
Терапія аміодароном	8 (16,00 %)	11 (18,33 %)
Терапія статинами	42 (84,00 %)	51 (85,00 %)
Середній бал за шкалою CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -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 <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	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)

Дані наведені як n (%), M ± m, Me (Q25; Q75).

## Результати

Розподіл частот генотипів поліморфних маркерів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих основної групи відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. Це свідчило про те, що помилок під час формування вибірок і генотипування не було (табл. 1). Розподіл генотипів у хворих із ФП групи контролю наведено в попередній роботі [24].

Клінічна характеристика хворих обох груп наведена в таблиці 2.

Хворі основної та контрольної груп вірогідно не відрізнялися за віком і статтю пацієнтів, частотою основних серцево-судинних захворювань і факторів ризику. У групі емпіричного призначення встановили дещо більшу частоту ішемічного інсульту в анамнезі. Не встановили достовірну різницю за шкалами CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> між хворими основної та контрольної груп. Медіани TTR у хворих з емпіричним і фармакогенетичним визначенням дози вірогідно не

відрізнялися (p > 0,05). Частка хворих із задовільним контролем МНВ становила 56,67 % і 54,00 % у хворих основної та контрольної груп відповідно ( $\chi^2 = 0,079$ , p > 0,05).

У пацієнтів із ФП основної групи медіана розрахованої дози ВФ зіставна з терапевтичною дозою (p > 0,05). Встановили вірогідний прямий кореляційний зв'язок між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ (r = +0,57, p < 0,05).

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

Геморагічні ускладнення протягом року виникли у 10 (20,00 %) пацієнтів основної групи. Кровотечі в разі емпіричного призначення дози розвинулися у 29 (48,33 %) хворих; це вірогідно більше, ніж при фармакогенетичному підході ( $\chi^2 = 9,57$ , p < 0,05). RR дорівнював 0,41 (CI 0,22; 0,77), а отже спостерігали значуще зменшення ризику геморагій у разі застосування генетичного тестування (рис. 1).

Зменшення частоти геморагічних подій визначили, ґрунтуючись на меншій кількості зареєстрованих випадків гемофтальму, крововиливів у слизові оболонки, гематурії та шлунково-кишкових кровотеч, а частота підшкірних крововиливів залишилася незмінною (рис. 2).

Не встановили взаємозв'язок TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень із клінічними, генетичними чинниками у хворих із ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному визначенні.

## Обговорення

У попередніх дослідженнях показали вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції ВФ у хворих із ФП у разі емпіричного призначення дози. Виявили, що наявність мутантного алеля А гена VKORC1 і приймання аміодарону підвищують ризик розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень [24]. За результатами цього дослідження, в пацієнтів із фармакогенетичним визначенням дози ВФ такий зв'язок не виявили. Це може свідчити про зменшення впливу ендо- й екзогенних чинників під час індивідуалізованого визначення дози.

Доступні джерела фахової літератури містять суперечливі відомості щодо переваг фармакогенетичного тестування при тривалій терапії ВФ. Так, метааналіз, що включав 2505 пацієнтів, показав: індивідуалізований підхід до визначення дози на підставі визначення генетичних поліморфізмів під час лікування тривалістю понад місяць дає змогу покращити %TTR і зменшити частоту великих кровотеч порівняно з емпіричним підходом. Проте не виявили вплив на малі кровотечі й епізоди надмірної гіпокоагуляції [17]. Інший метааналіз 11 досліджень із залученням 2678 пацієнтів показав: використання генетичного тестування дає змогу знизити частоту геморагічних ускладнень, але значущі відмінності за часом перебування МНВ у терапевтичній

діапазоні та частотою епізодів надмірної гіпокоагуляції не зареєстрували [18].

Метааналіз публікацій, що представлені у базі даних PubMed і бібліотеці Cochrane (загалом 2626 пацієнтів) показав, що фармакогенетичний підхід до визначення дози ВФ безпечніший порівняно з емпіричним. Так, спостерігали зменшення ризику виникнення геморагічних ускладнень та епізодів підвищення МНВ > 4 [19]. Дослідження щодо впровадження генетичного визначення дози ВФ у роботу трьох клінік Великої Британії виявили збільшення часу перебування МНВ у терапевтичному діапазоні на 7,49 % випадків порівняно з емпіричним методом [20].

Отже, фармакогенетичний підхід до визначення дози ВФ дає змогу підвищити безпечність тривалої терапії шляхом зменшення частоти кровотеч; такі самі результати отримали в дослідженні, що здійснили. У деяких роботах показано здатність впливати і на ефективність лікування, зокрема підвищення %TTR порівняно з емпіричним підходом; у нашому дослідженні такі факти не виявили. Цю відмінність можна пояснити меншим розміром вибірки, а також ретельнішим спостереженням за прихильністю до лікування в умовах антикоагулянтного кабінету.

## Висновки

1. Валідність фармакогенетичного визначення дози ВФ у пацієнтів із ФП підтверджено зіставністю медіан і прямим кореляційним зв'язком між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ ( $r = +0,57$ ,  $p < 0,05$ ).

2. У хворих із ФП і фармакогенетичним методом визначення дози ВФ вірогідно зменшується частота, ризик розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції ( $\chi^2 = 5,11$ ,  $p < 0,05$ ;  $RR = 0,50$  (CI 0,27; 0,94)) та кровотеч ( $\chi^2 = 9,57$ ,  $p < 0,05$ ;  $RR = 0,41$  (CI 0,22; 0,77)), але групи пацієнтів зіставні за показником TTR.

3. Не виявили взаємозв'язок TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень із клінічними, генетичними чинниками у хворих із ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ у разі фармакогенетичного визначення дози. Це свідчить про нівелювання впливу ендо- й екзогенних чинників у разі індивідуалізованого призначення дози.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінюванні показників плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих із ФП при емпіричному та фармакогенетичному визначенні дози ВФ, а також встановленні їхнього взаємозв'язку з клінічними та генетичними чинниками.

## Фінансування

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

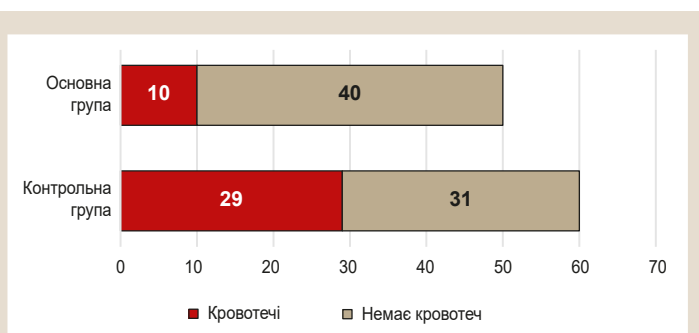


Рис. 1. Частота геморагічних ускладнень у хворих основної та контрольної груп.

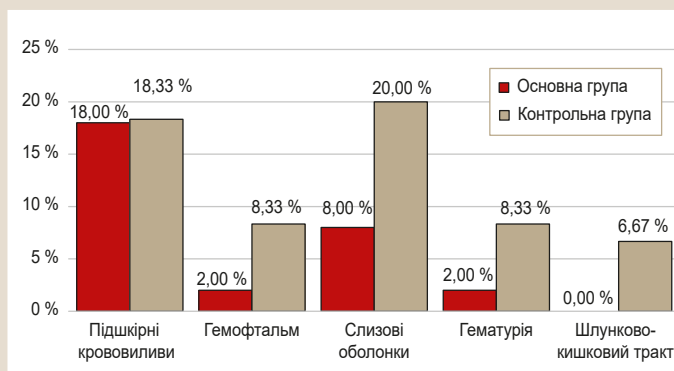


Рис. 2. Структура кровотеч у хворих із ФП основної та контрольної груп.

Надійшла до редакції / Received: 19.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 26.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.05.2022

## Відомості про авторів:

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

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

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

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

## Information about authors:

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

Mykhailovskiy Ya. M., MD, 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] 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42. Issue 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] Jame S., Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 1. P. 10-17. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898>



- [3] Clinical and genetic determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation / I. Y. Gong et al. *PLoS one*. 2011. Vol. 6. Issue 11. e27808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027808>
- [4] Vazquez S. R. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2018. No. 1. P. 339-347. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.339>
- [5] Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in Influencing Coumarin Dose: A Single-Patient Data Meta-Analysis in More Than 15,000 Individuals / E. Danese et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019. Vol. 105. Issue 6. P. 1477-1491. <https://doi.org/10.1002/cpt.1323>
- [6] Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis / X. Sun et al. *Biomedical reports*. 2016. Vol. 4. Issue 4. P. 498-506. <https://doi.org/10.3892/br.2016.599>
- [7] 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. Issue 4. P. 484-490. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.01.011>
- [8] Kolesnyk M. Y., Mykhailovskiy Y. M. Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Запорожский медицинский журнал*. 2021. Т. 23, № 4. P. 476-479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>
- [9] Asimwe I. G., Zhang E. J., Osanlou R. Warfarin dosing algorithms: A systematic review. *British journal of clinical pharmacology*. 2021. Vol. 87. Issue 4. P. 1717-1729. <https://doi.org/10.1111/bcp.14608>
- [10] Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update / J. A. Johnson et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017. Vol. 102. Issue 3. P. 397-404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
- [11] Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin / B. F. Gage et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2008. Vol. 84. Issue. 3. P. 326-331. <https://doi.org/10.1038/cpt.2008.10>
- [12] Eljilany I., Elewa H., Al-Badriyeh D. Cost-Benefit Analysis of Genotype-Guided Interruption Days in Warfarin Pre-Procedural Management. *Current problems in cardiology*. 2022. 101128. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101128>
- [13] A model-based cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic panel testing in cardiovascular disease management: preemptive, reactive, or none? / Y. Zhu et al. *Genetics in medicine*. 2013. Vol. 23. Issue. 3. P. 461-470. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00995-w>
- [14] Optimising clinical effectiveness and quality along the atrial fibrillation anticoagulation pathway: an economic analysis / E. Moloney, D. Craig, N. Holdsworth, J. Smithson. *BMC health services research*. 2019. Vol. 19. Issue. 1. P. 1007. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4841-3>
- [15] Effect of Gene-Based Warfarin Dosing on Anticoagulation Control and Clinical Events in a Real-World Setting / J. Zhang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2020. Vol. 10. P. 1527. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01527>
- [16] A clinical study of genetic testing to guide the dosing of warfarin after heart valve replacement / F. Zhang et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2022. Vol. 22. Issue. 1. P. 183. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02620-x>
- [17] Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Genotype-Guided vs Standard Dosing of Warfarin / K. Dahal et al. *Chest*. 2015. Vol. 148. Issue 3. P. 701-710. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2947>
- [18] Pharmacogenetics-Based versus Conventional Dosing of Warfarin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / C. Shi et al. *PLoS one*. 2015. Vol. 10. Issue 12. e0144511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144511>
- [19] Genotype-guided warfarin dosing vs. conventional dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Tse et al. *British journal of clinical pharmacology*. 2018. Vol. 84. Issue 9. P. 1868-1882. <https://doi.org/10.1111/bcp.13621>
- [20] Implementation of genotype-guided dosing of warfarin with point-of-care genetic testing in three UK clinics: a matched cohort study / A. L. Jorgensen et al. *BMC medicine*. 2019. Vol. 17. Issue 1. P. 76. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1308-7>
- [21] Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review / C. Heneghan et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2010. Vol. 10. P. 18. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-18>
- [22] 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. Issue 3. P. 236-239.
- [23] Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score / S. Apostolakis, R. M. Sullivan, B. Olshansky, G. Lip. *Chest*. 2013. Vol. 144. Issue 5. P. 1555-1563. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0054>
- [24] Kolesnyk M. Y., Mykhailovskiy, 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, N 1. P. 37-43. URL <https://archive.eesa-journal.com/index.php/eesa/article/view/194>

## 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] Jame, S., & Barnes, G. (2020). Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*, 106(1), 10-17. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898>
- [3] Gong, I. Y., Schwarz, U. I., Crown, N., Dresser, G. K., Lazo-Langner, A., Zou, G., Roden, D. M., Stein, C. M., Rodger, M., Wells, P. S., Kim, R. B., & Tirona, R. G. (2011). Clinical and genetic determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation. *PLoS one*, 6(11), e27808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027808>
- [4] 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>
- [5] 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>
- [6] 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>
- [7] 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.jsps.2019.01.011>
- [8] Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskiy, 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>
- [9] Asimwe, 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>
- [10] 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>
- [11] Gage, B. F., Eby, C., Johnson, J. A., Deych, E., Rieder, M. J., Ridker, P. M., Milligan, P. E., Grice, G., Lenzi, P., Rettie, A. E., Aquilante, C. L., Grosso, L., Marsh, S., Langae, T., Farnett, L. E., Voora, D., Veenstra, D. L., Glynn, R. J., Barrett, A., & McLeod, H. L. (2008). Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 84(3), 326-331. <https://doi.org/10.1038/cpt.2008.10>
- [12] 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>
- [13] Zhu, Y., Moriarty, J. P., Swanson, K. M., Takahashi, P. Y., Bielinski, S. J., Weinsilboum, R., Wang, L., & Borah, B. J. (2021). A model-based cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic panel testing in cardiovascular disease management: preemptive, reactive, or none?. *Genetics in medicine*, 23(3), 461-470. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00995-w>

- [14] 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>
- [15] 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>
- [16] 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>
- [17] 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>
- [18] 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>
- [19] Tse, G., Gong, M., Li, G., Wong, S. H., Wu, W., Wong, W. T., Roeber, L., Lee, A., Lip, G., Wong, M., 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>
- [20] Jorgensen, A. L., Prince, C., Fitzgerald, G., Hanson, A., Downing, J., Reynolds, J., Zhang, J. E., Alfirevic, 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>
- [21] 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>
- [22] 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.
- [23] 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-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest*, 144(5), 1555-1563. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0054>
- [24] 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. <https://archive.eesa-journal.com/index.php/eesa/article/view/194>