

Article original

Surveillance du Traitement par Antivitamines K chez des Patients en Fibrillation Auriculaire à Yaoundé

Monitoring of Patients with Atrial Fibrillation on Vitamin K Antagonist Therapy in Yaounde

Alain Menanga^{1,2}, Aurélie Sibetcheu³, David Chelo³, Patrice Esame N², Bâ Hamadou²,
Gloria Ashuntantang^{1,2}, Samuel Kingué^{1,2}

¹ Hôpital Général de Yaoundé-Service de Médecine Interne B-Unité de Cardiologie

² Département de Médecine Interne et Spécialités-Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales-Université de Yaoundé I

³ Département de Pédiatrie-Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales-Université de Yaoundé I

Corresponding author : Alain Patrick Menanga (AM), Hôpital Général de Yaoundé, Email : amenanga@yahoo.fr ; Tél : 00237699578497

ABSTRACT

INTRODUCTION: Thromboembolic events are severe complications of atrial fibrillation which can be prevented by vitamin K antagonists. On the other hand, vitamin K antagonists expose to an increased risk of bleeding which warrants close monitoring. The study was undertaken to assess the monitoring of a group of patients with atrial fibrillation, treated with vitamin K antagonists in Yaounde.

METHODOLOGY: We carried out a prospective cohort study at the cardiology units of the Central and General Hospitals in Yaounde. Patients aged 18 years or more, having atrial fibrillation and on vitamin K antagonists were recruited and followed up from November 2013 to April 2014. Patients were seen at least once later on. The thromboembolic and bleeding risks were evaluated using the following scores CHA2DS2-VASc and HAS-BLED respectively. The Roosendaal linear interpolation was used to evaluate the time spent within the targeted therapeutic range.

RESULTS: We recruited 27 subjects with a mean age of 69±13.9 years. The sex ratio M/F was 0.56. The mean for the various scores used were: CHA2DS2-VASc 4.3±1.6 and HAS-BLED 1.6±1. The most frequently prescribed vitamin K antagonist was acenocoumarol. 38.7% of patients had INRs between 2 and 3. Patients spent 48.37% of the time within the targeted INR range during the study period. Treatment was not modified in 50% of patients who had INRs <2, and in 55.6% of patients who had INRs between 3 and 5.

CONCLUSION: Monitoring of patients on vitamin K antagonist in our setting is suboptimal and adjustments made on the doses with respect to the INRs are not always justified.

KEY WORDS: Monitoring - vitamin k antagonist-atrial fibrillation-Yaounde.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION: Les accidents thromboemboliques sont une complication grave de la fibrillation auriculaire que visent à prévenir les antivitamines K(AVK). Mais ceux-ci exposent à un risque hémorragique justifiant donc une surveillance rigoureuse. Le but de notre travail était d'évaluer la qualité de la surveillance au cours d'une surveillance du traitement par AVK chez des patients avec fibrillation auriculaire à Yaoundé.

MÉTHODOLOGIE: Nous avons mené une étude de cohorte prospective dans les services de cardiologie de l'Hôpital Central et de l'Hôpital Général de Yaoundé. Nous y avons recruté des patients âgés d'au moins 18 ans, en fibrillation auriculaire (FA) et sous AVK et les avons suivis de Novembre 2013 à Avril 2014. Ils étaient revus au moins une fois après le 1er contact. Nous avons évalué le risque thromboembolique et hémorragique par les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED. Le temps passé dans la zone thérapeutique cible a été évalué par l'interpolation linéaire de Roosendaal.

RÉSULTATS: Les 27 sujets recrutés avaient une moyenne d'âge de 69 ±13,9 ans. Le sex ratio H/F était de 0,56. Le score CHA2DS2-VASc moyen était de 4,3±1,6 et le score HAS-BLED moyen de 1,6 ±1. L'acénocoumarol était l'AVK la plus utilisée. Nous avons retrouvé 38,7% d'INR des patients compris entre 2 et 3. Nos patients passaient en moyenne 48,37% de leur temps de suivi dans l'intervalle cible d'INR. L'adaptation des posologies n'était pas faite pour 50% des INR<2, et pour 55,6% des INR compris entre 3 et 5.

CONCLUSION: La surveillance du traitement par AVK dans notre contexte n'est pas optimale et l'adaptation des doses de ces anticoagulants en fonction de l'INR n'est pas toujours appropriée.

MOTS CLÉS: surveillance- antivitamine K- fibrillation auriculaire-Yaoundé

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire (FA) touche 1 à 2% de la population générale en Europe et il est estimé que sa prévalence doublera dans les 50 prochaines années, avec le vieillissement de la population [1]. La FA représente environ 1/3 de toutes les hospitalisations pour troubles du rythme cardiaque et le coût annuel de son traitement est estimé en France à 3000 euros soit 1 967 875 francs CFA [2]. Par ailleurs, elle multiplie par 5 le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les accidents ischémiques cérébraux survenant en fibrillation auriculaire sont souvent fatals, et les patients qui survivent présentent en plus du handicap, un risque plus élevé de récurrences que les patients ayant d'autres causes d'AVC [1].

En prévention des AVC, les antivitamines K (AVK) méritent une attention particulière car, malgré l'émergence des nouveaux anticoagulants oraux, elles restent les plus largement prescrites en traitement de longue durée. Depuis des dizaines d'années, les antivitamines K sont très utilisées dans la prévention primaire et secondaire des événements thromboemboliques. En 2002, près de 600 000 patients, soit 1% de la population française, étaient sous ce traitement [3].

Les caractéristiques pharmacologiques complexes et les nombreuses interactions médicamenteuses des AVK sont responsables d'une forte variabilité inter et intra individuelle et d'une forte iatrogénie, se manifestant par des complications hémorragiques en cas de surdosage, mais aussi thrombotiques en cas de sous-dosage [4-5]. De ce fait, une surveillance étroite et de qualité de l'effet anticoagulant est nécessaire.

Dans de nombreuses études internationales, il apparaît que seuls 33 à 64% des patients en arythmie par fibrillation auriculaire et sous AVK sont suffisamment anticoagulés c'est-à-dire à des doses efficaces et ayant un risque hémorragique faible [6]. En Afrique et au Cameroun, peu de travaux ont été menés sur le traitement par AVK dans la prévention des AVC en cas de FA.

L'objectif de notre étude était de faire une évaluation de la surveillance du traitement par AVK chez un groupe de patients en FA dans notre contexte.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude de cohorte prospective de septembre 2013 à avril 2014 dans les services de cardiologie de 2 hôpitaux de la ville de Yaoundé au Cameroun, l'Hôpital Central et l'Hôpital Général. Étaient inclus tous les patients âgés d'au moins 18 ans, présentant une fibrillation auriculaire

(caractérisée à l'électrocardiogramme par une absence d'onde P, une trémulation irrégulière et polymorphe de la ligne isoélectrique ou onde f), dont le traitement comportait une AVK, hospitalisés ou reçus en consultation externe durant la période d'étude, ayant consenti à participer à l'étude. Ils devaient avoir été revus à au moins une deuxième visite durant la période d'étude.

Pour chacun d'entre eux, nous avons relevé au cours du premier contact l'âge, le sexe et les médicaments ou drogues utilisées. Nous avons recherché dans leurs dossiers médicaux, les antécédents d'accident vasculaire cérébral (notion de déficit neurologique et/ou existence d'une lacune hypodense au scanner cérébral), d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique ventriculaire gauche (existence d'un tableau clinique ayant comporté dyspnée, palpitation, crépitements basithoraciques, bruit de Galop, hépatomégalie douloureuse et reflux hépato jugulaire, œdèmes des membres inférieurs, associé à une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche < 50% à l'échographie cardiaque [7]). En outre, ont été recherchés : une hypertension artérielle définie par une pression artérielle supérieure à 140/90 mm Hg et/ou une prise de médicaments hypotenseurs, un diabète sucré reconnu par 2 valeurs de glycémie > 1,26 g/l et/ou une prise de médicament antidiabétique, une atteinte vasculaire telle que l'infarctus du myocarde ou l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. L'infarctus du myocarde était retenu sur la base de critères électriques (lésion sous-épicaudique et/ou une onde Q de nécrose), biologique (élévation de la troponine) et/ou échographique (anomalie de la cinétique segmentaire [8]). L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs était présente lorsque le patient se plaignait soit de claudication des membres inférieurs soit de douleurs ischémiques de repos soit d'ulcération ou gangrène des orteils ou des pieds. Nous avons relevé toujours dans leurs dossiers médicaux, les taux d'ASAT et d'ALAT dont les valeurs anormales considérées étaient > 45 UI/L, le taux de créatinine dont la valeur anormale retenue était > 15 mg/l et la valeur d'International Normalized Ratio (INR) avant l'instauration de l'AVK. Le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) de chaque patient a été estimé à l'aide du score CHA₂DS₂-VASc et le risque hémorragique par le score HAS-BLED. Lorsque le score CHA₂DS₂-VASc était de 0, le risque d'AVC était faible, lorsqu'il était de 1, le risque était intermédiaire et lorsqu'il était ≥ 2 le risque était

élevé. Le risque hémorragique était faible pour un score HAS-BLED de 0, intermédiaire pour un score ≤ 2 et élevé pour un score > 2 [1].

Les patients étaient revus lors des rendez-vous programmés par leurs cardiologues et nous relevions leur dernière valeur d'INR, la dose d'AVK au terme de la consultation et les complications hémorragiques et thromboemboliques observées. L'observance au traitement évaluée à l'aide du test de Girerd [9].

L'analyse statistique a été effectuée grâce aux logiciels Epi Info version 3.5.1 et la version 2007 de Microsoft Excel. Le calcul du pourcentage de temps passé par les patients dans la zone thérapeutique cible (INR entre 2 et 3) a été effectué par l'interpolation linéaire de Roosendaal [10]. Ce calcul a été fait chez les patients ayant présenté au moins deux INR durant le suivi. Les différences entre les moyennes ont été faites par le test de Mann-Whitney /Wilcoxon. Une probabilité de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Sur 32 patients recrutés au départ, 5 ont été perdus de vue et ont été exclus de l'étude. Les analyses ont porté sur 27 patients.

A. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS

Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

La moyenne d'âge de la population était de $69 \pm 13,9$ ans. Les femmes étaient plus représentées avec un sex ratio H/F de 0,56. La répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe est présentée à la figure 1.

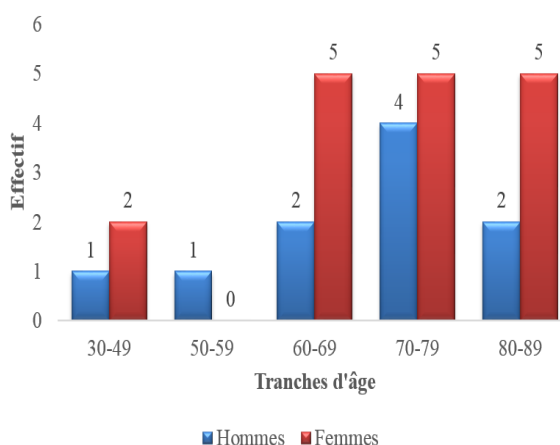


Figure 1. Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

Stratification du risque thromboembolique :

Nous avons stratifié le risque thromboembolique chez 23 de nos patients.

Le score de CHA_2DS_2-VASc moyen était de $4,3 \pm 1,6$. La répartition des patients en fonction du score de CHA_2DS_2-VASc est présentée dans le tableau I.

Tableau I : Répartition des patients en fonction du score CHA_2DS_2-VASc

Score CHA_2DS_2-VASc	Effectif	Fréquence
1	2	8,7%
≥ 2	21	91,3%
Total	23	100%

Stratification du risque hémorragique

La stratification du risque hémorragique a été faite chez 25 patients. Le score HAS-BLED moyen était de $1,56 \pm 1$. Le risque hémorragique en fonction de score HAS-BLED est présenté dans le tableau II. Ce risque était modéré chez 16 patients (soit 64%) et élevé chez 5 patients (soit 20%).

Tableau II : Répartition des patients en fonction du score HAS-BLED

Score HAS-BLED	Effectif	Fréquence
0	4	16%
[1-2]	16	64%
> 2	5	20%
Total	25	100%

Antivitamines K reçues par les patients

24 patients (88,9%) recevaient de l'acénocoumarol. La fluindione a été prescrite chez les 3 autres patients. La posologie initiale de l'acénocoumarol est présentée dans le tableau III. Des 3 patients ayant reçu la fluindione, l'initiation du traitement a été faite à 10 mg chez 2 d'entre eux et à 20 mg pour le troisième.

Tableau III : Répartition des patients sous acénocoumarol selon la posologie initiale

Posologie initiale acénocoumarol (une prise quotidienne)	Effectif	%
1 mg	7	29,2
2 mg	9	37,5
3 mg	1	4,2
4 mg	7	29,2
Total	24	100

B. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTIVITAMINE K

INR pré thérapeutique

La valeur de l'INR avant l'introduction du traitement antivitaminé K a pu être relevée chez 17 patients. La répartition des patients en fonction de l'INR pré thérapeutique est présentée à la figure 2.

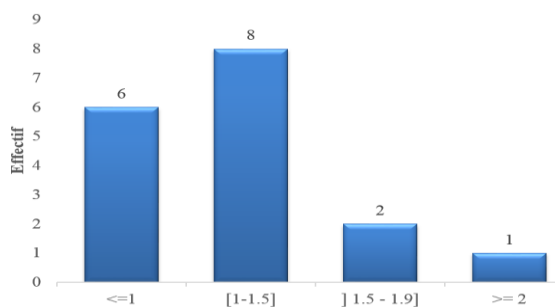


Figure 2 Répartition des patients en fonction de l'INR pré thérapeutique

Évolution des INR au cours du temps de suivi

Les patients ont été suivis en moyenne pendant 2.7 ± 2.5 mois. Lors des 116 rendez-vous de nos patients, le contrôle de l'INR était fait en moyenne tous les $17,3 \pm 12,9$ jours. La valeur moyenne des INR était de $2,4 \pm 1,2$ avec des extrêmes de 1 et 8. Les INR étaient dans 38,7% des cas dans la zone thérapeutique cible, dans 22,6% des cas au-dessus de la zone thérapeutique et 38,7% des cas en dessous. L'évolution des INR moyens mensuels est présentée à la figure 3. Le pourcentage moyen de temps passé dans la zone thérapeutique cible par nos patients était de $48,4\% \pm 21,8$. Au dessus de la zone thérapeutique cible il était en moyenne de $15,8\% \pm 14,9$. En dessous de la zone thérapeutique, le pourcentage était de $35,9\% \pm 26,8$.

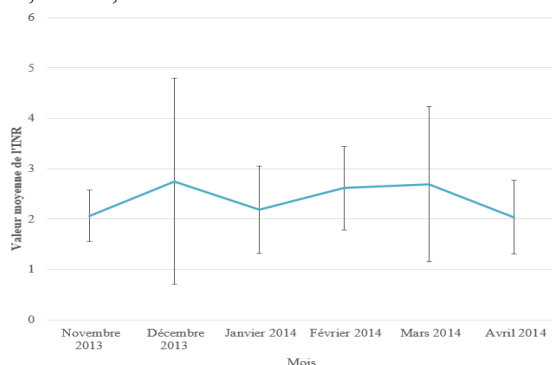


Figure 3. Évolution des INR moyens mensuels au cours du temps de suivi

Adaptation des doses des AVK en fonction de l'INR

Dans 50% des cas d'INR < 2 , nous avons observé un maintien de la dose d'AVK. Chez 4 patients (9,5%) avec un INR entre 2 à 3, la dose d'AVK avait été diminuée, tandis que chez 55,6% des cas avec INR entre 3 et 5, la dose était maintenue (tableau IV).

Tableau IV: Adaptation des doses en fonction de l'INR

INR	Modification de la dose			
	Annulation n(%)	Hausse n(%)	Baisse n(%)	Maintien n(%)
< 2	-	12 (35.3)	5 (14.7)	17 (50)
[2-3]	-	2(4.8)	4 (9.5)	36 (85.7)
] 3-5]	-	3 (16.7)	5 (27.8)	10 (55.6)
> 5	2 (40)	-	3 (60)	-

Observance au traitement AVK

Une majorité des patients (15 soit 55,56%) avaient de minimes problèmes d'observance thérapeutique. Une mauvaise observance thérapeutique n'a été retrouvée que chez 2 patients.

Accidents hémorragiques et complications thromboemboliques

Deux patients ont présenté une gingivorragie durant la période d'étude. Nous n'avons pas retrouvé de complications thromboemboliques mais avons enregistré un décès de cause non déterminée.

DISCUSSION

Dans ce travail, les valeurs d'INR durant la période d'étude étaient dans la zone thérapeutique cible située entre 2 et 3 dans 38,7% des cas. Dans 50% des cas où l'INR était < 2 , la dose d'AVK a été maintenue. De même chez 55,6% des cas avec INR entre 3 et 5, la dose n'a pas été modifiée. En revanche chez 9,5% de cas avec un INR entre 2 à 3, la dose d'AVK a été diminuée. Le pourcentage de temps passé dans la zone thérapeutique cible était en moyenne de $48,37\% \pm 21,79$.

La moyenne d'âge de la population d'étude était de $69 \pm 13,9$ ans et le sex ratio H/F de 0,56. Cette répartition est semblable à celle retrouvée au cours de l'étude AFIB (Atrial Fibrillation in Africa) Cameroun menée par Ntep Gweth M et al [11].

Nous avons évalué le risque thromboembolique par le score CHA₂DS₂-VASc, ce qui n'a pas été le cas dans plusieurs études africaines décrivant la FA. Ainsi, Ntep-Gweth et al [11] et Coulibaly et al [12] ont retrouvé un risque thromboembolique intermédiaire dans leurs séries, en utilisant le score CHADS₂. Nos

patients avaient un risque thromboembolique élevé avec un score CHA₂DS₂-VASc moyen de $4,3 \pm 1,6$. Ce score est plus élevé que celui retrouvé par Kirchhoff et al dans l'étude PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation) [13]. Les sujets de notre étude avaient un score HASBLED moyen de $1,56 \pm 1$. Kirchhoff et al dans l'étude PREFER in AF ont retrouvé un score proche dont la valeur moyenne était de 2. Ce résultat justifie sans doute le fait que nous n'ayons pas observé d'accident hémorragique majeur durant la période d'étude.

Les INR de nos patients étaient dans la zone cible dans 38,7% des cas indépendamment de l'AVK utilisé. Cette valeur est inférieure à celle retrouvée par Kulo et al en Bosnie Herzégovine [14]. Dans leur étude, 51,77% et 53,62% des INR étaient dans la zone thérapeutique respectivement pour la warfarine et l'acénocoumarol. Les patients de leur étude étaient inclus s'ils avaient reçu pendant au moins 2 mois le traitement anticoagulant, ce qui n'était pas le cas dans notre travail. Il y avait donc plus de chance pour ces patients d'avoir un INR stable avant d'entrer dans la cohorte.

Les doses d'AVK des patients n'ont pas été modifiées dans 50% des cas pour un INR < 2 et dans 55,6% des cas avec INR entre 3 et 5. Il est possible que dans l'une comme dans l'autre de ces situations, les cardiologues traitant aient reporté leur décision de modifier les doses d'AVK, soit parce que le délai entre la précédente modification et le dosage de l'INR n'était pas suffisant pour changer de dose, soit parce qu'un événement intercurrent mais temporaire susceptible d'interférer avec le traitement était survenu. Par ailleurs, les patients ne sont pas tenus de faire leurs contrôles INR dans des laboratoires précis. Il est donc possible que la fiabilité douteuse des résultats dans certains cas, n'ait pas incité les cardiologues à modifier les doses d'AVK.

Nos patients passaient en moyenne 48,37 % de leur temps dans la zone thérapeutique. Ce résultat est supérieur à celui retrouvé par Zubaid et al au Koweït, qui était en moyenne de 47% [15]. Il est inférieur à la valeur obtenue par Costa et al au Brésil, avec une moyenne de temps de 62,1% chez les plus de 60 ans et 62,5% chez les moins de 60 ans [16]. Ces différences montrent bien que la qualité de la surveillance de l'anticoagulation peut être améliorée dans notre milieu. Par contre, ils ont passé 15,75%

du temps de suivi au-dessus de la zone cible et 35,88% du temps de suivi en dessous de cette zone. Mahé et al en France ont trouvé 14% du temps de suivi de leurs patients en dessous de la zone thérapeutique contre 27% au-dessus [17]. Les praticiens dans notre contexte, semblent plus inquiets de la survenue d'un événement hémorragique que ceux de la France ; mais cette crainte expose nos patients, très souvent à haut risque thromboembolique à la survenue de tel événement.

Notre échantillon était de petite taille. Nous pouvons justifier cela par le fait que chez plusieurs patients en fibrillation auriculaire dans notre contexte, le choix a été fait par les praticiens de ne pas prescrire d'anticoagulant soit du fait d'une limitation financière ne permettant pas à ces patients de faire régulièrement les dosages d'INR, soit à partir du constat d'une mauvaise observance thérapeutique en général. Par ailleurs certaines données (préciser) que nous devons relever dans le dossier médical pour stratifier les risques thromboembolique et hémorragique, n'ont pas été retrouvées chez certains patients. C'était également le cas pour l'INR pré-thérapeutique.

CONCLUSION :

Les antivitamines K restent les anticoagulants les plus accessibles pour nos patients en fibrillation auriculaire. Leur surveillance n'est cependant pas optimale. Ceci est du au fait qu'il n'est pas toujours aisé de bien adapter les doses d'AVK en fonction de l'INR. L'accès des nouveaux anticoagulants oraux qui ne nécessitent pas le même type de surveillance à nos patients, améliorera sans doute la qualité des soins chez ces derniers.

CONFLIT D'INTÉRÊT :

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

CONTRIBUTION DES AUTEURS :

Conception de l'étude : AM, SK, AS

Collecte des données : AS, AM, BH

Analyse statistique : AS, SK, AM, GA

Rédaction du manuscrit : AM, AS, DC, PEN

RÉFÉRENCES

- [1] Camm AJ, Kirchhof P, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. oct 2010; 32(9):1360-1420.
- [2] Le Heuzey J-Y, Otmani A, Marijon E, Waintraub X, Lepillier A, Chachoua K, et al. Fibrillation atriale : le plus fréquent des troubles du rythme. *Presse Médicale*. mai 2008;37(5):821-826.
- [3] Sie P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, A propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. *Urgence Prat*. 2002; 54:3-5.
- [4] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. févr 2012;e44S-88S.
- [5] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005; 165(10):1095-1106.
- [6] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 Suppl):204S-233S.
- [7] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
- [8] Roudaut R, Lafitte S, Réant P, Mignot A, Dijos M. Cardiomyopathie dilatée et cardiopathie ischémique : comment faire la différence à l'échocardiographie? *Réal Cardiol*. 2010;270.
- [9] Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Consoli S, Mourad JJ, Ciupek C. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med*. 2001; 30(21):1044-48.
- [10] Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*.1993; 69(3):236-39.
- [11] Ntep-Gweth M, Zimmermann M, Meiltz A, Kingue S, Ndofo P, Urban P, et al. Atrial fibrillation in Africa: clinical characteristics, prognosis, and adherence to guidelines in Cameroon. *Europace*. 2010; 12(4):482-7.
- [12] Coulibaly I, Anzouan-Kacou JB, Kouao Konin C, Kouadio SC, Abouo-N'Dori R. Fibrillation auriculaire: épidémiologie à l'Institut de cardiologie d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *Med Trop*. 2010; 70(4):371.
- [13] Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, Caterina RD, Heuzey J-YL, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014; 16:6-14.
- [14] Kulo A, Mulabegović N, Kusturica J, Hadžić H, Burnazović-Ristić L, Rakanović-Todić M, et al. Outpatient management of oral anticoagulation therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Bosn J Basic Med Sci Udruženje Basičnih Med Znan Assoc Basic Med Sci*. nov 2009;9(4):313-19
- [15] Zubaid M, Saad H, Ridha M, Mohanan Nair KK, Rashed W, Alhamdan R, et al. Quality of anticoagulation with warfarin across Kuwait. *Hell J Cardiol HJC Hellēnikē Kardiologikē Epitheōrēsē*. 2013; 54(2):102-6.
- [16] Costa GL de B, Ferreira DC, Valacio RA, Moreira M da CV. Quality of management of oral anticoagulation as assessed by time in therapeutic INR range in elderly and younger patients with low mean years of formal education: a prospective cohort study. *Age Ageing*. 2011; 40(3):375-81.
- [17] Mahé I, Bal dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann J-F, Drouet L. Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante: Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *Presse Médicale*. 2006;35(12):1797-1803