

Varfarin Kullanan Hastalarda Etkin INR Düzeyi Oranları ve Etiyoloji ile Olan İlişkisi

The Rates of Effective INR Levels and the Relationship with Etiology in Patients with Warfarin Treatment

Mehmet Fethi ALIŞIR,^a
Mesut KEÇEBAŞ,^b
Feyzullah BEŞLİ,^b
Serhat ÇALIŞKAN,^b
Fatih GÜNGÖREN,^b
Ahmet YILDIRIM,^b
İbrahim BARAN,^b
Ali AYDINLAR^b

^aKardiyoloji Kliniği,
Bingöl Devlet Hastanesi,
Bingöl

^bKardiyoloji AD,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Bursa

Geliş Tarihi/Received: 18.09.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 18.02.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Feyzullah BEŞLİ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD., Bursa,
TÜRKİYE/TURKEY
feyzullahbesli@hotmail.com

ÖZET Amaç: Varfarin, günümüzde yaygın olarak kullanılan ve dar bir terapötik pencereye sahip pıhtı önler bir ilaçtır. Besin, ilaç etkileşimi ve bireysel farklılıklar gibi faktörler varfarinin tedavi başarısını etkilemektedir. Çalışmamızın amacı, mekanik protez kapak, atriyal fibrilasyon (AF), intrakardiyak trombus veya pulmoner emboli nedeniyle varfarin tedavisi almakta olan hastalarda, etkin International Normalized Ratio (INR) düzeyi oranlarını ve bunun etiyoloji ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastaların arşiv kayıtlarından geriye dönük olarak 6450 dosya tarandı. Mekanik protez kapak, AF, intrakardiyak trombus veya pulmoner emboli nedeniyle varfarin tedavisi almakta olan 971 hasta çalışmaya alındı. Hastalar yaş, cinsiyet, hangi endikasyon ile varfarin verildiği ve INR düzeyleri açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmamızda hastaların %47,6'sı etkin INR düzeyine sahipti. Etkin INR düzeyi oranı en düşük gruplar %39,6 ile mitral kapak replasmanı (MKR) yapılmış hastalar ve %33,3 ile pulmoner embolili hastalardı. Aort kapağı replasmanı (AKR) yapılmış hastalar ise %61,9 ile etkin INR oranı en yüksek grup olarak belirlendi. **Sonuç:** Çalışmaya alınan hastalarda etkin INR düzeyi oranı hayli düşük saptanmıştır. Özellikle MKR yapılmış hastalarda etkin INR düzeyi oranı, diğer gruplara göre belirgin olarak daha düşüktür. Varfarin kullanan ve özellikle daha yüksek INR değeri hedeflenen protez kapağı olan hastalarda tedaviye uyum sorgulanmalıdır; ayrıca bu hastalarda, hastaların kullandığı diğer ilaçlar ve beslenme alışkanlığı da göz önüne alınarak daha sık INR takibi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülanlar; varfarin; uluslararası normalleştirilmiş oran

ABSTRACT Objective: Warfarin with a narrow therapeutic window has a wide range of use. Food and drug interactions of warfarin and the individual differences may affect the success of the warfarin treatment. The aim of this study was to investigate the rate of effective INR levels in patients receiving warfarin therapy due to the mechanical prosthetic valve, atrial fibrillation (AF), intracardiac thrombus or pulmonary embolism and the relationship between the etiology and the efficacy of warfarin. **Material and Methods:** Archive records of 6450 patients presenting to the outpatient clinic of the Department of Cardiology, Uludağ University, Faculty of Medicine between January 2012-June 2012 were reviewed retrospectively. Nine hundred and seventy-one patients receiving warfarin treatment due to mechanical prosthetic valve, atrial fibrillation (AF), intracardiac thrombus or pulmonary embolism were included in the study. Medical records were reviewed for age, gender, international normalized ratio (INR) levels and indications for the warfarin treatment given. **Results:** The study revealed that 47.6% of the patients had an effective level of INR. The lowest rate of effective INR levels was in groups with pulmonary embolism with 33.3% and in patients with mitral valve replacement (MVR) with 39.6%. The highest rate was in patients with aortic valve replacement (AVR) with 61.9%. **Conclusion:** The rate of effective INR levels was relatively low. Especially, the effective INR level of the MVR patients was significantly lower than the rate in other groups. For patients treated with warfarin and especially patients with mechanical prosthetic valves targeting higher INR levels, the compliance of the patients should be questioned. In addition, considering the use of other concomitant medications and the nutritional habits, more frequent monitoring of INR levels is required.

Key Words: Anticoagulants; warfarin; international normalized ratio

doi: 10.5336/medsci.2012-32101

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(3):868-73

Varfarin, tromboembolik olayları önlemek için günümüzde sıkça kullanılan bir K vitamini antagonistidir. Varfarin dar bir terapötik aralığa sahiptir; bu maddenin besin, ilaç ve alkol ile etkileşimi epeyce fazladır. Ayrıca bireysel farklılıklar gösterebilen karaciğer sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize olmaktadır.¹⁻⁴ Bu sebeple varfarinin, etkin plazma düzeyinin sağlanması amacıyla düzenli olarak takibi gerekmektedir. Varfarin kullanan hastaların takibi, protrombin zamanı ve standartlaştırılmış kontrol serum arasındaki orandan elde edilen International Normalized Ratio (INR) ile yapılmaktadır.⁵ Varfarinin başlıca kullanım alanları, mekanik protez kapak, atriyal fibrilasyon (AF), intrakardiyak trombus ve pulmoner embolidir.⁶ Hedef INR değerinin, mekanik protez mitral kapak replasmanı (MKR) bulunması halinde 2,5-3,5 arasında, mekanik protez aort kapak replasmanı (AKR) bulunması durumunda 2,0-3,0 arasında, AF'li, intrakardiyak trombusu olan veya pulmoner emboli geçirmiş hastalarda ise 2,0-3,0 arasında tutulması önerilmektedir.^{7,8} Düşük INR değerleri tromboemboli riskini artırırken, yüksek INR değerleri ise kanama riskinde artışa nede olur.⁹ Yapılan çalışmalar, varfarin kullanımı açısından hastaların %60'ından daha azında etkin INR düzeylerinin sağlanabildiği gösterilmiştir.¹⁰ Bu çalışmanın amacı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda mekanik protez kapak, AF, intrakardiyak trombus veya pulmoner emboli nedeniyle varfarin tedavisi alan hastaların yapılan kontrollerinde etkin INR düzeyi oranlarını belirlemek ve bunların etioloji ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine 01 Ocak 2012- 30 Haziran 2012 tarihleri arasında başvuran, mekanik protez kapak, AF, intrakardiyak trombus veya pulmoner emboli tanıları nedeniyle en az 3 aydır varfarin tedavisi almakta olan 971 hasta arşiv taraması ile çalışmaya dahil edildi. Hastalara ayda en az bir kez, gereğinde de daha sık INR takibi yapılmaktaydı. Hastaların çalışma süresince ilk başvurudaki INR ölçümleri değerlendirme için kullanıldı. Varfarin

tedavisini 3 aydan daha kısa süre kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların çalışma süresince ilk INR değerleri dışındaki INR ölçümleri değerlendirme dışında bırakıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hangi endikasyon ile varfarin tedavisi verildiği ve INR düzeyleri belirlendi.

Hastalar varfarin kullanma etiyojilerine göre MKR, AKR, MKR+AKR, AF, intrakardiyak trombus ve pulmoner emboli olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Hastalar ayrıca mekanik protez kapak grubu ve kapak hastalığı olmayan AF (non valvüler AF) grubu olarak sınıflandırıldı. British Society for Haematology (BSH) ve American College of Chest Physicians (ACCP) kılavuzlarında belirtildiği üzere, istenen etkin INR düzeyine göre hastalar değerlendirildi. Etkin INR değeri, mekanik protez mitral kapak bulunması halinde 2,5-3,5 arasında, mekanik protez aort kapağı olan, AF, intrakardiyak trombus veya pulmoner emboli geçirmiş hastalarda ise 2,0-3,0 olarak kabul edildi.^{7,8}

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) 13.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (ort±SS) ve ortanca, minimum, maksimum (ortanca, min, maks) ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik testlerden bağımsız gruplarda t testi, parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ve Kruskall Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya 971 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 59,15 yıl idi. Hastaların %57,7'si kadın, %42,3'ü erkekti. Hastaların %71,4'ü metalik protez kapak, %17,7'si non valvüler AF nedeniyle, %10,9'u ise diğer sebeplere bağlı oral antikoagülan tedavi almaktaydı. Hastaların %56,7'sinde AF ritmi mevcuttu. Hastaların %45,2'si MKR, %23,4'ü AF, %13,7'si AKR+MKR, %13'ü AKR, %2,6'sı intra-

kardiyak trombüs, %2,2'si pulmoner emboli nedeniyle oral antikoagulan tedavi almakta idi (Tablo 1). Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tüm hastaların ortalama INR değeri $2,55 \pm 0,80$ idi. Metalik kapağa sahip hastalarda ortalama INR değeri $2,58 \pm 0,75$, non-valvüler AF grubunda ise INR değeri $2,47 \pm 0,90$ bulundu (Tablo 2). Alt gruplarda INR düzeyleri değerlendirildiğinde, AKR, AKR+MKR ve pulmoner emboli gruplarında ortalama INR düzeyleri daha yüksek, AF ve intrakardiyak trombüs gruplarında daha düşük saptandı [sırasıyla $2,55 (1,12-7,32)$; $2,55 (1,22-5,9)$; $2,56$

($1,51-6,97$); $2,3 (1,05-7,7)$ ve $2,3 (1,39-3,93)$] (Tablo 3).

Etkin INR düzeyi oranı açısından tüm hastalar değerlendirildiğinde, hastaların %47,6'sı etkin INR düzeyine sahipti. Metalik kapağa sahip hastaların %46,3'ü, non-valvüler AF grubundakilerin ise %51,7'sinde etkin INR düzeyleri saptandı. İki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0,202$) (Tablo 2).

Etkin INR düzeyi açısından alt gruplar değerlendirildiğinde, alt gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). MKR grubundaki hastaların %39,6'sı, AKR grubundakilerin %61,9'u, MKR+AKR

TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri.

	Tüm Hastalar (n= 971)	Mekanik protez kapak (n=693)	Non valvüler AF (n=172)	p değeri
Yaş (yıl) (ort±SS)	59,14±11,67	57,24±11,43	64,98±9,97	<0,001
Kadın (n,%)	560 (%57,7)	420 (%60,6)	82 (%47,7)	0,002
Erkek (n,%)	411 (%42,3)	273 (%39,4)	90 (%52,3)	

AF: Atriyal fibrilasyon; SS: Standart sapma.

TABLO 2: Etiyolojiye göre etkin INR düzeyi oranı ve ortalama INR değerleri.

	Tüm hastalar (n= 971)	Mekanik protez kapak (n= 693)	Non valvüler AF (n= 172)	p değeri
INR değeri	2,55±0,8	2,58±0,75	2,47±0,9	0,104
Etkin INR düzeyi oranı (n,%)	462 (%47,6)	321 (%46,3)	89 (%51,7)	0,202

AF: Atriyal fibrilasyon; INR: International Normalized Ratio.

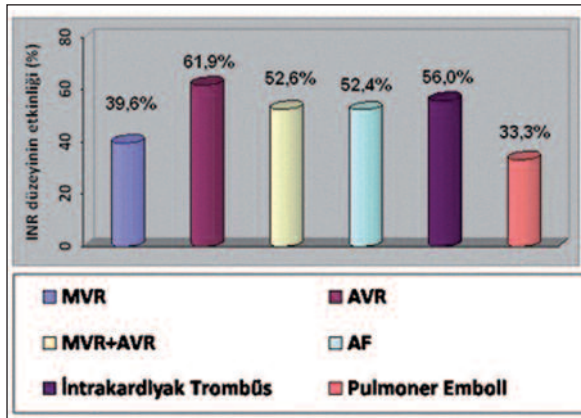
TABLO 3: Etiyolojiye göre etkin INR düzeyi oranı ve INR değerleri.

Grup	Etkin INR düzeyi oranı n, (%)	INR değeri (ortanca, min, maks)
Grup 1 (n=439)	MKR	174 (%39,6)
Grup 2 (n=126)	AKR	78 (%61,9)
Grup 3 (n=133)	MKR+AKR	70 (%52,6)
Grup 4 (n=227)	AF	119 (%52,4)
Grup 5 (n=25)	İntrakardiyak trombüs	14 (%56)
Grup 6 (n=21)	Pulmoner Emboli	7 (%33,3)
P değeri	<0,001	0,001

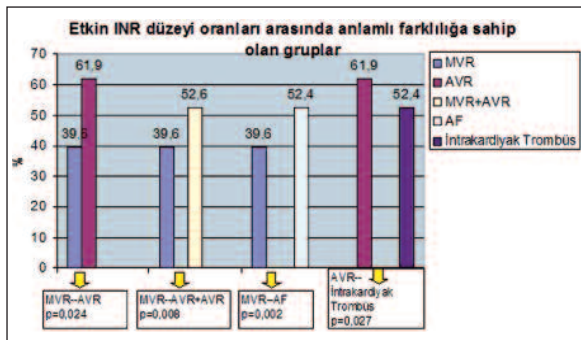
Etkin INR düzeyi oranı açısından gruplar için ikili karşılaştırmalar: G1 ile G2,G3,G4,G5,G6 arasında etkin INR düzeyi oranı için p değerleri: 0,024; 0,008; 0,002; 0,105; 0,564; G2 ile G3,4,5,6 arasında etkin INR düzeyi oranı için 0,132; 0,086; 0,742; 0,027; G3 ile G4,5,6 arasında 0,969; 0,928; 0,159; G4 ile G5,6 arasında 0,897; 0,148 ve G5 ile G6 arasında 0,215 saptandı (sırasıyla).

INR değerlerine göre gruplar için ikili karşılaştırmalar: G1 ile G2,G3,G4,G5,G6 arasında INR değerleri için p değerleri: 0,031; 0,016; 0,030; 0,126; 0,623; G2 ile G3,4,5,6 arasında INR değerleri için 0,845; 0,001; 0,021; 0,886; G3 ile G4,5,6 arasında <0,001; 0,010; 0,879; G4 ile G5,6 arasında 0,601; 0,256 ve G5 ile G6 arasında 0,186 saptandı (sırasıyla).

AF: Atriyal fibrilasyon; AKR: Aort kapağı relasmanı; INR: International Normalized Ratio; MKR: Mitral kapak replasmanı.



ŞEKİL 1: Etiyolojiye göre etkin INR düzeyi oranları.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 2: INR düzeyi oranları arasında anlamlı farklılığa sahip olan gruplar.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

grubundakilerin %52,6'sı, AF grubundakilerin %52,4'ü, intrakardiyak trombus grubundakilerin %56'sı, pulmoner emboli grubundakilerin ise %33,3'ü etkin INR düzeyine sahipti (Şekil 1) (Tablo 3).

MKR grubundaki hastalarda etkin INR düzeylerinin oranı, AKR, MKR+AKR ve AF gruplarına göre anlamlı ölçüde daha azdı (sırasıyla anlamlılık değerleri p=0,024, 0,008 ve 0,002). MKR ile intrakardiyak trombus ve pulmoner emboli grubu karşılaştırıldığında, etkinlik oranları açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,105, p=0,564). AKR ile pulmoner emboli grubu karşılaştırıldığında, pulmoner emboli grubunda etkin INR oranları daha azdı (p=0,027). AKR ile AKR+MKR, AF ve intrakardiyak trombus grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,132 p=0,086, p=0,742) (Şekil 2, Tablo 3).

TARTIŞMA

Günümüzde atriyal fibrilasyonun en sık görülen ritim bozukluğu olması, protez kapak replasmanlarının giderek artması ve trombojenite nedeniyle antikoagülan tedavi sıklıkla kullanılmaktadır. Tromboembolik olayların tedavisi ve önlenmesinde en sık kullanılan antikoagülan tedavi varfarindir.¹¹ Dozu dikkatle ayarlanmasına rağmen, varfarinin antikoagülan etkisinin bireyler arasında değişkenlik göstermesi ve diğer ilaçlarla çok sık etkileşimi nedeniyle varfarin, hastalarda hemorajik ve tromboembolik olaylar gibi istenmeyen komplikasyonlara neden olabilmektedir. Tromboemboli ve kanama riski International Normalised Ratio (INR) ile ölçülen antikoagülan tedavinin etkinliğine bağlıdır.^{12,13} British Society for Haematology (BSH) ve American College of Chest Physicians (ACCP) kılavuzları, venöz tromboz profilaksisi ve tedavisi, pulmoner emboli, kapak hastalıklarına bağlı sistemik embolilerin önlenmesi, kalp kapak hastalıkları ve atriyal fibrilasyon gibi varfarin kullanımının endike olduğu birçok durumda hedef INR aralığının 2-3 olmasını önermektedir.^{11,14} Mekanik kapak protezlerinde ve aortik kapak protezlerinde hedef INR değerinin 2-3, mitral kapak protezlerinde ise 2,5-3,5 olması önerilmektedir.¹⁵

Çalışmamızda hastaların %47,6'sında etkin INR düzeyinin sağlandığı görülmüştür. Etkin INR düzeyi oranı en düşük gruplar %39,6 ile MKR yapılmış hastalar ve %33,3 ile pulmoner embolili hastalar iken, AKR yapılmış hastalar ise %61,9 ile etkin INR düzeyi en yüksek grup olarak belirlenmiştir.

AF hastalarında etkin INR düzeyi oranı %52,4 olarak saptandı. Daha önce yapılan Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF III) çalışmasında, AF'li hastalarda etkin INR düzeyi oranı %61 olarak saptanmıştır.¹⁶ Minidose Warfarin (MIWAF) çalışmasında ise AF'li hastalarda etkin INR düzeyi %70 bulunmuştur.¹⁷ Klinik uygulamada AF'li hastaların takibinde bu oranlara ulaşılammaktadır. Bu durum, bu çalışmalara alınan hastaların daha yakından takip edilmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, mekanik protez kapağa sahip hastalarda INR değeri 1,83-3,33 bulunmuştur ve bu

hastaların %46,3'ünde etkin INR düzeylerinin bulunduğu belirlenmiştir. Non-valvüler AF grubunda ise INR değerinin 1,57-3,37 olduğu ve AF'li hastaların %52,4'ünde etkin INR düzeylerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Campos NLKL ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, mekanik protez kapak nedeniyle varfarin kullanan 952 vaka incelenmiştir. Vakaların %53'ünde etkin, %35'inde düşük, %12'sinde ise yüksek INR düzeylerinin bulunduğu saptanmıştır.¹⁸ You JHS ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Çin'de varfarin kullanan 491 hastanın INR değerleri bakılmıştır. Etkin INR değeri 2-3 olan vakaların oranı %50 olarak saptanmıştır.¹⁹ Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bu hasta gruplarında etkin INR oranlarının düşük olması, tromboemboli ve/veya kanamada artış, hastaneye yatış ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenlerle günümüzde yeni antikoagülanlara ihtiyaç duyulmuş ve non valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda yeni antikoagülanlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar bu konuda büyük umut vaat etmektedir.

Çalışmamızda, MKR yapılmış hastalarda etkin INR düzeyi hayli düşük bulunmuştur. Bu bulgu, metalik MKR için hedef INR değerlerinin 2,5-3,5 arasında önerilmesi ile ilişkili olabilir. Çünkü klinik pratikte, hekimlerde, özellikle INR değeri 2,0 ile 2,5 arasında olan hastalarda bu değerlerin tromboemboliyi önleyebileceği kanısı, hekimlerin bu değerlere sahip hastalarda doz artımı yapmamasına ve bu sonucun elde edilmesine yol açmış olabilir.

Çalışmamızda etkin INR düzeylerinin düşük saptanması, çalışmalarda elde edilen etkin INR düzeyi oranlarının günlük pratikte elde edilemediğini ve gerçek hayattaki bulguların, beklenen oranlardan daha kötü olabileceğini göstermektedir. Hastaların varfarin kullanımı açısından farkındalık düzeyi, beslenme alışkanlığı ve etnik olarak Türk toplumunun karaciğer sitokrom enzimi genlerindeki varyantların bu duruma katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmanın kısıtlılıkları, geriye dönük ve gözlemsel olması, hastaların varfarin tedavisine uyumu, kullandığı diğer ilaçlar ve beslenme alışkanlığı açısından değerlendirilmemiş olmasıdır. Çalışmamızda hastaların INR düzeyleri ile ilişkili komplikasyonlar değerlendirilmemiştir.

SONUÇ

Oral antikoagülan denildiğinde akla ilk gelen varfarin, gerek kişiye özgü nedenler, gerekse beslenme alışkanlığı ve ilaç etkileşimi nedeniyle günlük hayatta kullanımı zor olan bir ilaçtır. Çalışmaya alınan hastalarda etkin INR düzeyi oranı hayli düşük saptanmıştır. Özellikle MKR yapılmış hastalarda etkin INR düzeyi oranı, diğer gruplardakine göre belirgin olarak daha düşük saptanmıştır. Varfarin kullanan ve özellikle INR değeri daha yüksek tutulmaya çalışılan protez kapağı olan hastalarda tedaviye uyum sorgulanmalıdır; bu hastalar, kullandıkları diğer ilaçlar ve beslenme alışkanlıkları da göz önüne alınarak, INR açısından daha sık takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000; 96(5):1816-9.
2. Joffe HV, Xu R, Johnson FB, Longtine J, Kucher N, Goldhaber SZ. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004;91(6):1123-8.
3. Kılıçkesmez KO, Ökçün B. [Interaction of warfarin with drugs and foods]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2010;3(2):36-41.
4. 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):1095-106.
5. Stern R, Karlis V, Kinney L, Glickman R. Using the international normalized ratio to standardize prothrombin time. *J Am Dent Assoc* 1997;128(8):1121-2.
6. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation
7. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
8. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition--2005 update. *Br J Haematol* 2006;132(3):277-85.

9. Voora D, McLeod HL, Eby C, Gage BF. The pharmacogenetics of coumarin therapy. *Pharmacogenomics* 2005;6(5):503-13.
10. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123(1):104-23.
11. 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.
12. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118(7):511-20.
13. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153(13):1557-62.
14. Baglin TP, Rose PE. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. Guidelines on oral anticoagulation. *Br J Haematol* (3rd ed) 1998;101(2):374-87.
15. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):457S-482S.
16. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348(9028):633-8.
17. Pengo V, Zasso A, Barbero F, Banzato A, Nante G, Parissenti L, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82(4):433-7.
18. Campos NL, Andrade RR, Silva MA. Oral anticoagulation in carriers of mechanical heart valve prostheses: experience of ten years. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010;25(4):457-65.
19. You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation? *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(5):582-7.