

What's new?

2018 대한부정맥학회 심방세동 환자에서 항응고제의 적합한 선택 및 용량 권고안: 특수 상황과 고위험군 환자

¹전남대학교병원 순환기내과, ²연세대학교 세브란스병원 순환기내과, ³순천향대학교병원 순환기내과, ⁴가톨릭대학교 성빈센트병원 순환기내과, ⁵이화여자대학교병원 순환기내과, ⁶인하대학교병원 순환기내과, ⁷가천대학교 길병원 순환기내과, ⁸한양대학교 서울병원 순환기내과, ⁹한양대학교 구리병원 순환기내과, ¹⁰대구가톨릭대학교 의과대학 순환기내과, ¹¹울산대학교 아산병원 순환기내과

이기홍¹ · 정보영² · 이소령³ · 황유미⁴ · 박준범⁵ · 백용수⁶ ·
박예민⁷ · 박진규⁸ · 박환철⁹ · 박형욱¹ · 이영수¹⁰ · 최기준¹¹

2018 KHRS Expert Consensus Recommendation for Oral Anticoagulants Choice and Appropriate Doses: Specific Situation and High Risk Patients

Ki Hong Lee¹, Boyoung Joung², So-Ryoung Lee³, You Mi Hwang⁴, Junbeom Park⁵, Yong Soo Baik⁶, Yae Min Park⁷, Jin-Kyu Park⁸, Hwan Cheol Park⁹, Hyung Wook Park¹, Young Soo Lee¹⁰, and Kee Joon Choi¹¹

¹Department of Cardiology, Chonnam National University Hospital, Gwangju;

²Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ³Department of Cardiology, Soon Chun Hyang University Hospital, Seoul;

⁴Department of Cardiology, St. Vincent Hospital, Catholic University, Suwon;

⁵Department of Cardiology, Ewha Womans University Medical Center, Seoul;

⁶Department of Cardiology, Inha University Hospital, Incheon;

⁷Department of Cardiology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon;

⁸Department of Cardiology, Hanyang University Seoul Hospital, Seoul;

⁹Department of Cardiology, Hanyang University Guri Hospital, Guri;

¹⁰Department of Cardiology, Daegu Catholic University College of Medicine, Daegu;

¹¹Department of Cardiology, Asan Medical Center, Ulsan University, Seoul, Korea

Oral anticoagulants (OAC) are necessary to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation (AF). OACs used in Korea are composed of warfarin and non-vitamin K antagonist OAC. Risk stratification and selection of OACs in patients with AF is usually performed by international guidelines for AF management. However, these guidelines do not always reflect the unique characteristics of AF patients in Korea as they were established based on a small portion of the Asian population and, therefore, have limited application to Korean patients. In addition, under certain conditions, the choice of OACs and doses according to the international guidelines are unsuitable for Korean AF patients. Recently, robust clinical data of Korean AF patients have become

Correspondence to Boyoung Joung, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University Medical College, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-8460, Fax: +82-2-393-2041, E-mail: cby6908@yuhs.ac

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

available. The Korean AF Management Guideline Committee, as part of the Korean Heart Rhythm Society, analyzed all available studies regarding management of AF including those focusing on Korean patients. Expert consensus and guidelines for optimal management of AF patients in Korea were established following systematic reviews and intensive discussions. This article provides the appropriate choice of OACs and dose for management of Korean AF patients with various clinical conditions. (Korean J Med 2018;93:110-132)

Keywords: Atrial fibrillation; Anticoagulants; Practice guideline; Stroke

서 론

심방세동은 뇌졸중의 위험을 올리고, 항응고 요법은 이를 감소시킬 수 있다. 현재까지 임상에서 진행된 5개의 비-비타민 K 길항제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC)와 와파린의 뇌졸중 및 전신 색전증의 예방 효과를 대규모 무작위 3상 연구에서 조사하였다[1-4]. 다비가트란(dabigatran)은 randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) 연구에서 2개의 다른 용량이 조사되었다[1]. 리바록사반(rivaroxaban)은 rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET-AF) 연구[2] 아픽사반(apixaban)은 apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) 연구[3]에서 한 가지 용량만 조사되었고, 프로토콜에 맞추어 용량이 조절되었다. 에독사반(edoxaban)은 effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) 연구[4]에서 2개의 다른 용량이 사용되었고, 용량 조절이 되었다(Table 1). 아픽사반은 비타민 K 길항제를 사용할 수 없거나 원치 않은 환자에서 아스피린과 비교 연구가 되

었다[5]. 첫 번째 연구된 ximelagatran은 간 독성으로 상용화되지 못하였다[6,7]. 상용 중인 4개 NOAC 간 직접 비교 연구는 없지만 대규모 3상 연구와 하위 연구를 바탕으로 적합 NOAC의 선택 및 용량을 제시한다.

대부분의 환자의 경우 특정 NOAC를 추천할 근거가 없으나, 특정 환자군에서는 특정 NOAC을 사용하는 것이 적합하므로 이를 추천한다.

관상동맥 질환 환자

(patients with stable coronary artery disease)

첫 번째 추천	안정형 관상동맥 질환과 심방세동을 같이 가진 환자에서 NOAC 단독 요법을 추천한다. 모든 NOAC를 사용할 수 있다.
두 번째 추천	개인적인 위험도 분석과 관상동맥 질환의 진행 정도에 따라 아스피린을 장기적으로 사용할 수 있다.

심방세동 환자에서 관상동맥 질환의 유병률은 연구자에 따라 차이가 있으나 전 세계적으로 18.1-46.5% 정도이며 [8-11], 우리나라는 소규모 연구라는 제한점이 있지만 12.5% [12,13] 정도로 외국에 비해 조금 낮다. 심방세동은 심근경색의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다[14]. 심방세동이 기저에 있던 환자에서 관상동맥 질환이 발생하였을 때, 항혈소

Table 1. NOACs doses used in large scale randomized trials in patients with non-valvular atrial fibrillation

NOAC	Dose
다비가트란(RE-LY)	150 mg 1일 2회 110 mg 1일 2회
리바록사반(ROCKET AF)	20 mg 1일 1회, 프로토콜에 따라 15 mg으로 용량 감량
아픽사반(ARISTOTLE)	5 mg 1일 2회, 프로토콜에 따라 2.5 mg으로 용량 감량
에독사반(ENGAGE AF)	60 mg 1일 2회, 프로토콜에 따라 30 mg으로 용량 감량 30 mg 1일 2회, 프로토콜에 따라 15 mg으로 용량 감량

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; RE-LY, randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy; ROCKET AF, rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation; ARISTOTLE, apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation; ENGAGE AF, effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation.

판약제와 항응고제를 동시에 사용해야 하고, 이에 따라 출혈 위험성이 증가하게 된다. 또한 2개의 항혈소판약제를 동시에 사용할 때, 위험성은 더 증가하게 된다(Fig. 1) [15-17].

안정형 관상동맥 질환을 가진 심방세동 환자에서 장기적인 비타민 K 길항제(vitamin K antagonist) 치료의 유용성을 비교한 연구는 거의 없다. 하지만, 심방세동 환자를 대상으로 아스피린에 와파린을 추가한 경우와 아스피린 단독으로 사용하여 그 유용성을 비교한 메타분석(관상동맥 질환을 가진 환자가 21.6% 포함)에서 장기적인 비타민 K 길항제 치료의 유효성과 안전성을 확인할 수 있고, 출혈사건은 와파린을 추가한 군에서 증가하였으나, 뇌경색, 주된 심장사건은 감소하였다[18]. NOAC인 리바룩사반, 다비가트란, 아픽사반, 에독사반을 사용한 3상 연구들의 메타분석에서 심근경색의 병력이 있는 환자가 15% 포함되었으며[19], 와파린 단독 치료와 NOAC 단독 치료 모두에서 급성 관상동맥 사건은 거의 발생하지 않았다(< 1.5%/년). 그러나 다비가트란을 이용한 RE-LY 연구의 하부 분석에서 병용하는 항혈소판약제의 수가 많아질수록 와파린군과 다비가트란군에서 모두 출혈 경향이 의미 있게 증가함을 보고하였다[15].

심방세동과 관상동맥 질환을 모두 가진 환자에서 와파린보다 NOAC가 더 효과적이라는 명확한 보고가 없다. 다비가트란이 대규모 Food and Drug Administration (FDA) Medicare 분석에서 와파린과 비교하여 심근경색의 위험도를 증가시키지 않았으나[20], 일부에서는 RE-LY 연구에서 보고된 것처럼 급성 심근경색의 위험도가 증가시킬 수 있음의 우려도 있다[21].

말초혈관 질환 환자

(patients with stable peripheral artery disease)

첫 번째 추천	말초혈관 질환이 동반된 심방세동 환자에서 항응고 치료의 기준은 CHA ₂ DS ₂ -VASc score를 이용한다.
두 번째 추천	스텐트 삽입을 하지 않은 말초혈관 질환이 동반된 심방세동 환자에서 CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2인 경우 항응고 치료 단독 요법이 추천된다.
세 번째 추천	항혈소판약제를 포함한 복합 요법을 하는 경우에는 제한적으로 (1개월 이내) 사용하여야 한다.

고령은 심방세동과 말초혈관 질환의 강한 위험 인자이기 때문에 두 질병이 같이 존재할 가능성은 상당히 높다. Cardiovascular Health Study에서 말초혈관 질환은 심방세동의 위험 인자로 보고되었다(위험도 1.52, $p < 0.01$) [22]. 말초혈관 질환으로 입원한 41,882명의 환자 중 심방세동의 유병률은 13%였다[23]. 심방세동이 있는 환자는 좀 더 고령이며, 고혈압, 여성, 당뇨, 만성 신질환, 관상동맥 질환 또는 심부전이 있을 가능성이 더 높았다. 신부전, 심근경색, 뇌경색, 감염, 사망과 같은 원내 합병증도 심방세동이 있는 환자에서 더 많이 발생하였다. 다른 연구에서 심방세동은 뇌졸중, 절단, 사망의 독립적인 예측 인자였다[24,25]. REACH registry에서 심방세동은 말초혈관 질환 환자에서 약 10% 정도로 보고되었고, 심부전, 불안정 협심증, 심각한 출혈의 발생이 더 높았다[26].

말초혈관 질환이 동반된 심방세동 환자에서 항응고 치료의 적응증은 마찬가지로 CHA₂DS₂-VASc 점수 2점 이상이다. 중요한 점은 말초혈관 질환이 1점을 차지하므로 다른 위험 인자가 1개 더 있으면 항응고 치료의 적응증이 된다. 심방세동과 말초혈관이 있는 환자에서 스텐트 삽입을 하지 않았다면 항응고 치료 단독 요법을 하면 된다. 심방세동 및 말초혈

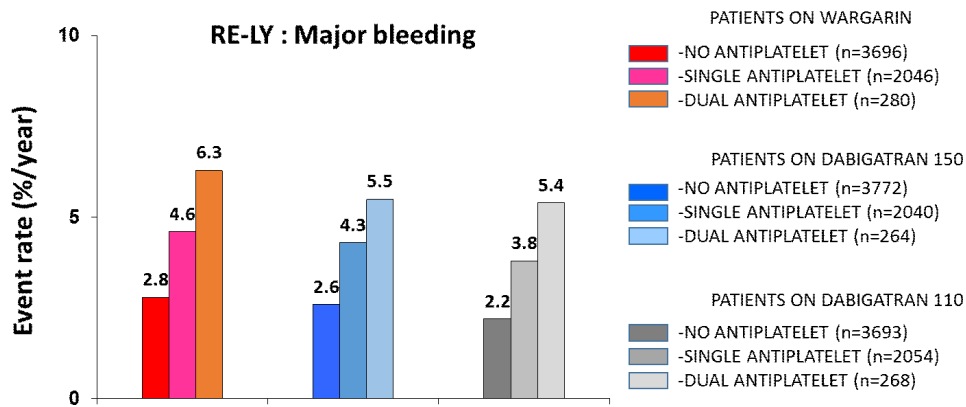


Figure 1. Post hoc analysis from the RE-LY trial.

관 질환이 있는 환자에서 NOAC의 연구는 아직 많지 않다. ROCKET AF 연구에서 와파린 대비 리바룩사반을 사용하였을 때 주요/비주요 출혈은 말초혈관 질환이 있는 환자(n = 839, 위험도 1.40, 95% confidence interval [CI] 1.06-1.86)에서 없는 환자(위험도 1.03, 95% CI 0.95-1.11; interaction $p = 0.037$)보다 더 연관이 있음이 보고되었다[27]. ARISTOTLE 연구에서 아픽사반을 사용하였을 때 와파린 대비 주요/비주요 출혈 발생률은 말초혈관 질환이 없는 환자에서는 유의한 감소가 있었던(위험도 0.65, 95% CI 0.58-0.73; interaction $p = 0.03$) 반면 말초혈관 질환이 있는 환자에서는 유의한 감소를 보이지 않았다(위험도 1.05, 95% CI 0.69-1.58) [28]. 에독사반을 이용한 무작위 임상 시험은 현재 진행 중이다[29].

항혈소판 약제와의 복합 요법은 관상동맥 질환이 동반되거나 말초혈관 병변을 스텐트 시술을 하는 경우로 제한적으로 하여야 한다. 항혈소판 약제와의 복합 요법 기간은 임상 적응증, 출혈 위험성 등을 고려하여 가능한 제한적으로(1개월) 사용해야 한다[30,31]. 무릎 이하 혈관에 스텐트를 하거나 혈전의 위험성이 높은 복잡한 병변을 제외하고는 3제 복합 요법(아스피린, P2Y12 억제제, 항응고약제)은 사용을 하지 않는 것이 좋다. 와파린을 사용하는 경우 international normalized ratio를 2.0-2.5 정도로 모니터를 하여야 하며 NOAC를 사용하는 경우 항혈소판약제를 같이 사용한다면 저용량 NOAC를 사용하여야 하겠다[31,32].

관상동맥 스텐트 삽입술 환자(patients with undergoing percutaneous coronary intervention and stenting)

첫 번째 추천	관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 심방세동 환자에서 3제 요법은 수치가 잘 조절되는 와파린(time in therapeutic range [TTR] > 70%, INR range 2.0-2.5) 또는 NOAC 모두 가능하다.
두 번째 추천	3제 복합 요법(항응고제 + 아스피린 + 클로피도그렐)을 일정 기간 사용하다가 2제 요법(항응고약제 + 단일 항혈소판약제, 클로피도그렐이 선호됨)으로 변경하고 1년 후에는 항응고약제 단일 요법이 추천된다.
세 번째 추천	NOAC를 이중 항혈소판 약제와 같이 사용할 때는 가능하면 저용량(다비가트란 110 mg 1일 2회, 리바룩사반 15 mg 1일 1회, 아픽사반 2.5 mg 1일 2회, 에독사반 30 mg 1일 1회)이 추천된다.

관상동맥 질환이 동반된 심방세동 환자들은 관상동맥 스텐트 삽입술이 필요할 수 있고, 이 경우 뇌경색을 예방하기 위한 항응고 치료와 스텐트내 혈전증을 예방하기 위한 이중

항혈소판 약제 요법은 출혈 위험(특히 두개내 출혈)을 예방하기 위해 균형을 맞추는 것이 중요하다.

대부분의 NOAC를 연구한 3상 연구에서 관상동맥 시술을 받은 환자에서 아스피린(≤ 100 mg/day)을 함께 사용하는 것을 허용하였으나 RE-LY 연구에서는 상당히 많은 환자에서 클로피도그렐은 함께 사용하면서 아스피린은 사용하지 않는 경우도 포함되었다[33]. 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 심방세동 환자에서 리바룩사반(15 mg 1일 1회 복용)과 P2Y12 억제제, 리바룩사반(2.5 mg 1일 2회 복용)과 이중 항혈소판 약제, 와파린과 이중 항혈소판 약제를 비교하는 무작위 연구 PIONEER-AF PCI 결과가 발표되었다[17]. 임상적으로 중요한 출혈 발생률은 와파린군 대비 두 가지 용량의 리바룩사반군에서 적었다. 리바룩사반군과 와파린군 모두에서 뇌졸중을 포함한 주요 심뇌혈관사건의 차이는 없었다. 하지만 3상 연구에서 허가된 용량 이하의 용량(리바룩사반 2.5 mg 1일 2회 복용)은 심방세동 환자에서 뇌경색 예방을 위해 추천되지 않는다. RE-DUAL PCI 연구에서 와파린과 이중 항혈소판 약제, 다비가트란(110 mg 1일 2회)과 P2Y12 억제제, 다비가트란(150 mg 1일 2회)과 P2Y12 억제제를 비교 연구하였다[16]. 마찬가지로 주요 출혈 발생률은 와파린군 대비 두 가지 용량의 다비가트란 군에서 적었고, 뇌졸중을 포함한 주요 심뇌혈관사건의 차이는 없었다. 현재 다른 NOAC를 사용한 연구는 진행 중이다.

현재까지는 심방세동이 있으면서 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 경우에는 3제 복합 요법(항응고제 + 아스피린 + 클로피도그렐)을 일정 기간 사용하다가 2제 요법(항응고제 + 단일 항혈소판약제, 클로피도그렐이 선호됨)으로 변경하는 것이 추천된다. 3제 복합 요법을 할 때 prasugrel 또는 ticagrelor은 클로피도그렐과 비교하였을 때 출혈 위험이 높으며 아직 근거가 충분하지 않기 때문에 추천되지 않는다. 적절한 복합 요법의 기간은 명확하지 않지만 기간이 지속되면 출혈 위험이 높아지기 때문에 가능한 짧게 사용하는 것이 좋다. 환자가 안정적이라면 1년 후에는 항응고제 단일 요법이 추천된다. 항응고제를 처방할 때에는 와파린(TTR > 70%, INR range 2.0-2.5) 또는 NOAC 모두 가능하다. NOAC를 사용하는 경우 항혈소판 약제를 같이 사용한다면 저용량이 추천된다. 현재까지 자료를 바탕으로 다음을 제시한다.

심율동 전환술을 하는 환자 (patients undergoing cardioversion)

첫 번째 추천	와파린은 심율동 전환시 사용되는 항응고제의 기본 약물이다.
두 번째 추천	NOAC는 심율동 전환시 와파린 대신 안전하고 효과적으로 사용될 수 있으며, 항응고제 사용 기간을 단축시킬 수 있다.
참고	사후 분석과 전향적 연구에 따르면 새로운 경구용 항응고제들 간의 안정성과 유용성에 차이점은 없다.

전기적 또는 약물을 통한 심율동 전환(cardioversion)을 고려할 때 심방세동의 지속시간이 48시간 이상이라고 판단되면 색전증의 위험을 낮추기 위해 최소 3주간 항응고 요법을 하고 이후 심율동 전환을 시행하며, 심율동 전환 후에도 4주 동안 항응고제 사용을 지속해야 한다[34]. 와파린을 사용하여 적절하게 항응고 요법을 선행하는 경우 색전증의 발생빈도는 1% 정도 낮아지고 국내 다기관 연구에도 유사한 결과를 보였다[35-38]. 이러한 효과는 NOAC에서도 관찰되며 RE-LY, ROCKET AF 및 ARISTOTLE의 III상 연구를 후향적으로 분석한 결과 NOAC를 와파린과 비교하였을 때 안전성과 유용성에서 차이가 없었다[39-41]. RE-LY 연구에서 다비가트란은 와파린과 비교하였을 때 30일내 뇌졸중이나 전신성 색전증의 비율을 0.3-0.8%로 줄였고, 주요한 출혈 발생 비율에서도 차이가 없었다[39]. ARISTOTLE 연구에서 30일내 뇌졸중이나 전신성 색전증의 발생이 단 한 건도 없었고 아픽사반과 와파린 그룹 중 각각 1명에서만 주요한 출혈이 발생하였다[40]. ROCKET AF 연구에서 와파린과 비교하여 볼 때 뇌졸중과 전신성 색전증의 발생률 및 입원율에서는 차이가 없었으나, 리바록사반을 사용한 군에서 출혈의 발생이 높게 관찰되었다(hazard ratio [HR] 1.51, 95% CI 1.12-2.05, $p = 0.0072$) [41]. 이러한 연구 결과들을 토대로 NOAC는 와파린과 비교하여 안전성과 효과가 대등하므로 심율동 전환을 위하여 와파린 대신 사용할 수 있다.

심율동 전환에서 NOAC와 와파린을 비교한 전향적 연구 결과가 발표되었다[42,43]. 리바록사반과 와파린을 비교한 X-VerT 연구는 1,504명의 환자를 대상으로 하였다. 뇌졸중, 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 말초색전증, 심근경색, 심혈관 사망에 있어 두 군에서 모두 낮았고(0.51% vs. 1.02%), 주요 출혈도 각각 0.6%와 0.8%로 적었고, 두 군 간 차이가 없었다. 하지만 항응고 요법 시작부터 심율동 전환 시행까지 기간은 리바록사반군에서 24일, 와파린군에서 34

일로 리바록사반군에서 통계적으로 유의하게 짧았다($p < 0.001$) [42]. 에독사반과 와파린을 비교한 ENSURE 연구는 2,199명의 환자를 대상으로 하였다[43]. 뇌졸중, 말초색전증, 심근경색, 심혈관 사망의 발생은 두 군에서 모두 낮았고(< 1% vs. 1%), 주요한 출혈이나 임상적으로 연관되는 출혈은 두 군에서 모두 1%로 낮게 나타났다. 이 결과를 통해 리바록사반과 에독사반은 와파린을 대신하여 안전하고 효과적으로 사용될 수 있음을 보여주고, 리바록사반을 사용하는 경우 와파린보다 빠른 기간 내에 심율동 전환을 안전하게 할 수 있음을 보여주었다. 아픽사반과 와파린을 비교한 EMANATE 연구는 곧 발표될 예정이다.

위에서 소개된 연구들은 바탕으로 한 메타분석 연구에서도 와파린과 비교하였을 때 심율동 전환에서의 NOAC의 안정성과 유용성은 증명되었다[44-46]. 이후 real world data에 대한 분석이 시행되었고, 이는 주로 다비가트란과 리바록사반 및 아픽사반을 와파린과 비교한 연구였다[47,48]. 이 메타분석 연구에서도 NOAC를 사용하였을 때 뇌졸중과 일과성 허혈 발작 발생률은 1.6%로 와파린과 차이가 없었고, 출혈도 0.5%로 적었다[47]. 또한 real world data에서도 NOAC를 사용한 경우 와파린을 사용하였을 때보다 심율동 전환까지 소요되는 기간이 의미 있게 감소되었다. 경식도 초음파를 사용하지 않은 경우 항응고제 사용 후 25일 이내 심율동 전환시 시행된 빈도는 NOAC 사용군에서 80%, 와파린 사용군에서 67%로 유의한 차이를 보였다[49]. 다비가트란과 리바록사반을 사용한 국내의 소규모 연구에서도 비슷한 결과를 보였다[50]. 경식도 초음파는 심율동 전환의 안전성 및 효과에 영향을 주지 않았다[38].

심방세동 전극도자 절제술시 항응고 요법 (anticoagulation in AF ablation)

첫 번째 추천	심방세동 전극도자 절제술에 있어 1차 선택은 비중단 와파린이다.
두 번째 추천	2차 선택은 비중단 다비가트란, 아픽사반 또는 리바록사반이다.
세 번째 추천	3차 선택은 헤파린 가교요법을 이용한 와파린 중단 요법이다.

전극도자 절제술은 증상이 있는 심방세동 환자에서 효과가 확립된 치료 방법의 하나이다. 혈전 색전증은 시술 환자의 1-5%에서 발생하며 가장 심각한 합병증의 하나이다 [51-55]. 시술 후 증상 없이 자기공명영상에서 이상 소견이

나타나는 silent stroke의 경우는 10-15%이지만 장기적으로 인지기능의장애에 영향을 주는지 등에 대한 임상적 의의는 분명치 않다[56]. 이러한 병변이 혈전에 의한 것인지 또는 고 열에 변성된 혈액 성분에 의한 것인지 불분명하기 때문에 철저한 항응고 치료로 예방이 가능할 것인지도 확실치 않다 [57]. 이러한 혈전 색전증을 예방하기 위하여 시술 중에는 비 분획(unfractionated) 헤파린을 활성화고시간(activated clotting time) 300초 이상을 목표로 하여 투여하도록 권고한다.

비무작위 연구에서 와파린을 중단하지 않고 지속하면서 시술하는 경우(uninterrupted)는 일시 중단한 경우(interrupted)에 비하여 혈전 색전 발생빈도가 낮았다[55]. 1,584명을 무작위 배정하여 와파린 중단군과 지속군으로 나누어 시행한 연구에서 지속군에서 뇌졸중이 2명이 발생한 데에 비해 비지속군은 뇌졸중 29명, 일과성 뇌허혈증이 10명에서 발생하였다[58]. 따라서 심방세동 전극도자 절제술의 경우 와파린을 중단하지 않고, 시술하는 것이 보편화되어 있고, 치료 권고 사항이다[59]. 비타민 K 길항제를 투여하고 있는 환자는 시술 전후 계속 투여해야 한다(목표 INR: 2-3) [60].

NOAC을 이용한 항응고 치료는 와파린을 대체할 수 있는 방법이 되었다[41,61-64]. 다비가트란과 리바록사반은 관찰 연구와 증례 보고를 통해 효과가 보고된 새로운 항응고제들이다 [61,65]. 다비가트란과 와파린의 비교 결과는 많은 관찰 연구에서 보고된 바 있다. 단일 기관에서 시행된 10개의 연구를 분석한 결과 3,648명의 환자들 중 2,241명은 와파린, 1,407명은 다비가트란을 투여받았는데 와파린 12명, 다비가트란 9명에서 혈전 색전이 발생하였다. 대출혈 또는 소출혈발생률은 양군에서 비슷하였다. 따라서 이 연구는 다비가트란이 심방세동 전극도자 절제술 전후 안전성과 효과면에서 와파린과 비슷한 결과를 보였다[66]. 리바록사반 역시 몇 개의 관찰 연구가 있다[58,65,67]. 642명을 같은 수(각 321명씩)로 양 군으로 나누어 항응제를 지속 투여하면서 관찰한 연구에서 시술 후 첫 1개월 동안 대출혈(리바록사반 5명, 와파린 7명), 소출혈(리바록사반 16명, 와파린 19명), 혈전 색전증이 양 군 각 1명에서 발생하여 양 군에서 차이가 없었다. 따라서 리바록사반이 심방세동 절제술시에 와파린과 비교하여 안전성, 효과면에서 유사한 결과를 갖는다고 보고하였다. 많은 관찰 연구에서 비중단 아픽사반은 출혈, 혈전 색전증빈도가 낮다고 보고하였다[62,64,68]. 따라서 시술 특이적인 뇌졸중 위험도, 무증상 뇌졸중, 출혈에 대한 NOAC의 효과를 와파린과 비교하는 무작위, 전향성 연구의 필요성이 강조되었다.

전극도자 절제술 경험이 많은 병원에서 시행된 관찰 연구에서 비중단 NOAC 치료에 대한 안전성 문제에 대한 보고는 부족한 실정이다[66,69]. 지속적인 NOAC과 비타민 K 길항제를 심방세동 전극도자 절제술 200명 환자에서 사용하는 비교 연구가 최근 발표되었고, 여러 연구들이 진행 중이다 [67,70-72]. 첫 연구는 전극도자 절제술 200명의 환자를 대상으로 NOAC와 비타민 K 길항제를 비교한 VENTURE-AF 연구이며 리바록사반과 비타민 K 길항제의 사건 발생률은 비슷한 결과를 보였다[67]. RE-CIRCUIT 연구는 다비가트란 110 mg, 150 mg 복용하는 군과 와파린을 복용하는 군으로 하여 효과, 안정성을 비교하였다. 다비가트란은 와파린에 비하여 혈전 색전 예방 효과는 차이가 없었고 시술 전후 출혈 빈도를 감소시켰다[72]. 아픽사반(AXAFA-AFNET 5 [anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during atrial fibrillation catheter ablation])을 이용한 연구가 진행 중이다. 이들 연구에서 뇌졸중 빈도는 낮을 것으로 예측되지만 대출혈이나 무증상 뇌허혈 빈도를 어느 정도 줄일 수 있을지에 대한 중요한 정보를 제공해 줄 것으로 기대된다. 에독사반은 심방세동 전극도자 절제 환자에서 효과와 안정성에 대한 결과가 아직 없다. 전극도자 절제술 이후 항응고 치료에 대해서는 현재까지 잘 기획된 연구 결과가 없기 때문에 율동 조절에 대한 결과 여부와 상관없이 일반적인 권고사항을 따라야 한다.

시술 중에는 헤파린을 주입하여 활성화고시간을 300초 정도로 유지하도록 한다. 모든 환자에서 시술 후 항응고 치료는 최소 8주 이상 지속한다. 시술 후 색전증의 빈도는 체계적으로 연구된 바는 없으며 주로 절제술을 받지 않은 환자들의 자연경과 결과로부터 얻은 결과를 바탕으로 차용되었다. 관찰 연구에서 시술 후 처음 몇 년 동안 비교적 낮은 빈도의 뇌졸중이 보고되었으나, 재발성 심방세동과 항응고 치료제의 안정성에 대한 장기 추적 결과를 고려해야 한다[73-78].

항응고 치료 전략

시술 전	<ol style="list-style-type: none"> 1. 와파린 또는 다비가트란으로 시술 전 항응고 치료를 받은 환자는 약제를 중단하지 않는 시술을 권고한다(class I, level of evidence A). 2. 리바록사반으로 시술 전 항응고 치료를 받은 환자는 약제를 중단하지 않는 시술을 권고한다(class I, level of evidence B-R). 3. 다비가트란, 리바록사반 이외의 NOAC을 복용하는
------	---

	<p>환자에서는 중단하지 않는 시술이 타당하다(class IIa, level of evidence B-NR).</p> <p>4. 심방세동의 동율동 전환에 대한 항응고 치료는 심방세동 전극도자 절제술을 시행하는 환자가 반드시 잘 따라야 한다(class I, level of evidence B-NR).</p> <p>5. 심방세동 전극도자 절제술 전에 NOAC 사용 환자는 시술 전 1-2회 복용을 중단하고 시술 후 재시작하는 것이 타당하다(class IIa, level of evidence B-NR).</p> <p>6. 심방세동 전극도자 절제술을 받기 위해 3주 이상 항응고제를 치료받은 환자에서 경식도 초음파를 시행하는 것이 타당하다(class IIa, level of evidence C-EO).</p> <p>7. 심방세동 전극도자 절제술을 받기 전 동율동이면서 항응고제를 복용하지 않은 환자에서 경식도 초음파를 시행하는 것이 타당하다(class IIb, level of evidence C-EO).</p> <p>8. 경식도 초음파를 하지 못한 환자에서 심방내 혈전 유무를 점검하기 위해 심장내 초음파 검사를 고려할 수 있다(class I, level of evidence B-NR).</p>
시술 중	<p>1. 심방세동 전극도자 절제술을 위해 심방중격 천자 이전 또는 직후 헤파린을 투여해야 하며 시술 중 activated clotting time (ACT)은 최소 300초 이상으로 유지하도록 한다(class IIa, level of evidence B-NR).</p> <p>2. 헤파린의 효과를 역전시키기 위해 시술 후 프로타민을 투여하는 것은 타당하다(class I, level of evidence C-EO).</p>
시술 후	<p>1. 심방세동 전극도자 절제술 이전에 항응고 치료를 하지 않았고 시술 후 와파린을 항응고제로 투여할 환자의 경우에는 시술 후 와파린으로 항응고제 투여와 함께 가교 요법(bridge therapy)으로 저용량 헤파린이나 경정맥 헤파린을 사용해야 한다(class I, level of evidence C-EO).</p> <p>2. 심방세동 전극도자 절제술 이후 와파린 또는 NOAC로 최소 2개월 동안 항응고 치료할 것을 권장한다(class I, level of evidence C-EO).</p> <p>3. 심방세동 전극도자 절제술 이후 시술의 성공 유무와 상관없이 항응고제 치료 지침을 준수할 것을 권고한다(class I, level of evidence C-EO).</p> <p>4. 심방세동 전극도자 절제술 이후 항응고 치료를 2개월 이상 지속할지 여부는 시술의 성공 유무와 상관없이 환자의 혈전 색전 위험도에 따라 결정하도록 해야 한다(class I, level of evidence C-EO).</p> <p>5. 심방세동 전극도자 절제술 이전 항응고 치료를 받지 않았거나 와파린, NOAC 등을 시술 전 중단하였던 경우에는 시술 후 지혈이 된 지 3-5시간 뒤에 NOAC를 투여하는 것이 타당하다(class IIa, level of evidence C-EO).</p> <p>6. 환자의 상태나 선호에 따라서 항응고제를 중단하고자 고려하는 경우에는 심방세동 재발에 대해 지속적인 또는 잦은 심전도 모니터링을 고려해야 한다(class IIb, level of evidence C-EO).</p>

근거 정도 (level of evidence)	<p>A: 데이터가 한 개 이상의 양질의 무작위 연구, 양질의 무작위 연구를 종합한 메타분석 또는 한 개 이상의 양질의 등록 연구와 연결한 무작위 연구에 기인한 경우</p> <p>B-R: 데이터가 한 개 이상의 중등도의 질을 가지는 무작위 연구 또는 중등도의 질을 가지는 무작위 연구를 종합한 메타분석에 기인한 경우</p> <p>B-NR: 데이터가 한 개 이상의 중등도의 질을 가지는 설계가 잘 된 비무작위 연구, 관찰 연구, 등록 연구에 기인한 경우. 또는 이런 연구를 종합한 메타분석에 기인한 경우</p> <p>C-EO: 전문가의 임상 경험에 근거한 전문가 의견</p>
---------------------------	--

TTR 70% 이상 환자
(patients with TTR of > 70% on warfarin)

첫 번째 추천	<p>심방세동 환자 중 와파린을 복용하면서 TTR > 70% 인 환자는 와파린을 유지하는 것이 적정 치료이며 TTR이 지속적으로 70%를 넘을 수 있도록 모니터링 하는 노력이 필요하다.</p>
두 번째 추천	<p>아래 상황에서는 NOAC이 와파린을 대체할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 와파린 사용 중 발생한 합병증의 병력(주요 출혈 사건, 허혈성 뇌졸중) - SAME-TT₂R₂ 3점부터는 와파린을 장기적으로 잘 사용하기 어렵다고 보여지며 NOAC 사용이 고려되어야 한다. - 환자 개개인의 특성과 선호도를 고려한다.
참고	<p>NOAC 종류 선택과 용량 선택은 환자 개개인의 기저 특성을 고려하여야 하며 이 경우 더 선호되는 NOAC는 없다.</p>

와파린 치료 강도가 잘 조절되는 환자(TTR > 70%)에서는 혈전 색전증 발생 위험이 낮다[79-81]. 유럽심장학회(Working Group on Thrombosis Anticoagulation Task Force)에서는 평균 TTR이 70%를 넘도록 권고하고 있다[82]. 무작위 배정 임상 연구에서는 뇌졸중과 출혈 발생에 대한 NOAC와 와파린을 비교할 때, TTR 높고 낮음과 관계없이 NOAC의 효능이 와파린 대비 유지되며, NOAC가 와파린에 비해 뇌강내 출혈을 유의하게 감소시켰다. TTR은 감염이나 입원, 심부전의 악화, 신기능 및 간기능의 악화에 따라 쉽게 변한다.

메타분석에 따르면 와파린 대비 NOAC의 주요 출혈 감소 효과는 TTR < 66%군에서 상대위험도는 0.69 (95% CI 0.69-0.81), TTR ≥ 66%군에서는 상대위험도는 0.93 (0.76-1.13)으로 의미 있게 좋았다(interaction $p = 0.022$) [19]. 처음 등록시 TTR이 100%인 심방세동 환자가 중 SAME-TT₂R₂ 점수(S, 성별, sex; A, 나이, age < 60세; Me, 동반 질환, medical history,

[다음의 2가지 이상 포함할 경우, 고혈압, 당뇨, 관상동맥 질환/심근경색증, 말초혈관질환, 심부전, 뇌졸중 기왕력, 폐질환, 간질환, 신질환]; T, 치료, treatment, [동반 약제, 운동 조절을 위한 아미오다론 등], T, 현재 흡연, current tobacco use, 2점; R, 인종, race, 백인이 아닌 경우, 2점)가 0-2이고, TTR이 70%를 넘으면 출혈 및 색전증이 없음을 알 수 있었다[83-85]. TTR이 낮거나 변동폭이 심하면 혈전 색전이나 출혈사건이 발생하게 된다[84]. SAME-TT₂R₂ 점수는 와파린을 주어 환자에게 혈전 색전이나 뇌강내 출혈의 위험을 겪게 하기 전에 NOAC 치료와 와파린 치료를 선택함에 있어서 도움을 줄 수 있겠다. 결국, 환자의 특성과 선호도가 고려되어야 하며 자주 INR 모니터를 하기 어렵거나 와파린과 상호작용이 있는 식이, 약제 혹은 음주 등에 대한 조절이 어려운 환자의 경우, NOAC가 적절한 대안이 될 수 있겠다.

1개의 뇌졸중 위험 인자 환자(one stroke risk factor [CHA₂DS₂-VASc score of 1 in males or 2 in females])

첫 번째 남자 CHA₂DS₂-VASc 1점 환자, 여자 CHA₂DS₂-VASc 2점 환자에게서 뇌졸중, 혈전 색전증 예방을 위한 항응고 치료는 고려되어야 한다. 현재까지 NOAC와 warfarin 비교 데이터는 제한적이나 다비가트란(150 mg 2일이 선호됨)이나 아픽사반 사용을 고려해볼 수 있다.

하나의 뇌졸중 위험 인자만 가진 환자들도 심방세동과 관련된 뇌졸중 위험이 증가한다. 비록 다수의 위험 인자를 가진 환자들보다는 뇌졸중 위험이 낮은 것으로 알려져 있고, 연구마다 차이가 있지만, 뇌졸중과 혈전 색전증 발생률은 연간 발생률을 0.5-3.0%로 보고되고 있다[86-89]. 국내 연구 결과에서도 항응고 치료를 받지 않는 남자 CHA₂DS₂-VASc 1점 환자는 1.04-1.35 per 100 person-years, 여자 CHA₂DS₂-VASc 2점 환자는 0.71-0.80 per 100 person-years의 허혈성 뇌졸중 발생률을 보고하고 있다[90-92]. CHA₂DS₂-VASc 구성 요소마다 뇌졸중에 대한 위험을 증가시키는 정도가 다른데 고혈압, 나이(65-74세) 인자가 가장 뇌졸중 위험을 많이 높이며 당뇨가 그 뒤를 따르고 있다[93-95].

여자 1점이나 남자 0점은 저위험군으로 항응고 치료가 추천되지 않는다[96]. 항응고 치료는 하나 이상의 추가 뇌졸중 위험 인자를 가진 환자에게 고려되어야 하며(남자 CHA₂DS₂-VASc 점수 1점 이상, 여자 2점 이상), 환자의 기저 특성과 선호도 또한 고려되어야 한다[97,98]. 이 집단에서 경구 항응고

고 치료를 투여받은 환자는 투여받지 않은 환자 혹은 아스피린을 처방받는 환자와 뇌졸중, 사망률, 출혈을 포함한 총 임상이익점(net clinical benefit)을 비교해 보았을 때 총 임상이익이 증가하였지만(경구 항응고 치료 집단이 더 이득을 보는 결과), 아무 치료도 받지 않는 집단과 아스피린을 처방받는 환자 간을 비교하면 큰 차이가 없거나 총 임상이익이 감소하였다[87,94-96,99].

남자 1점, 여자 2점 환자에서 어떤 항응고 치료를 선택할지 쉽게 일반화될 수는 없겠지만 몇 가지 고려해야 할 점이 있다. 이 인구만을 대상으로 NOAC가 절대적으로 사건 발생률을 낮춘다는 결과를 보고한 무작위 배정 연구는 없다. 하위그룹 분석에서 하나의 추가 뇌졸중 위험 인자를 가진 환자에게서 다비가트란과 아픽사반의 효과와 안전성은 전체 연구 결과와 비슷하지만, 절대적 뇌졸중 위험은 비록 NOAC 치료를 고려하는 임계치인 뇌졸중 발생률 1%보다는 높았지만 낮았고, 출혈 위험이 상대적으로 낮았다[100-102]. 리바룩사반과 에독사반은 주로 2점 이상 인구를 등록하였기 때문에 남자 1점, 여자 2점 환자에서의 결과를 알기 어렵다.

무작위 배정 임상 연구 내의 소규모 하위그룹 분석 결과는 NOAC real world 관찰 연구 데이터로 보충될 수 있겠다 [103]. Seeger 등[103]이 보고한 대규모 real world data에서 CHA₂DS₂-VASc 1점 환자 7,327명에서 다비가트란과 와파린의 효과와 안전성 측면 모두에서 CHA₂DS₂-VASc 2점 이상에서의 결과와 경향의 차이를 보이지 않았다.

한번 기록된 심방세동(patients with a single-documented episode of atrial fibrillation)

첫 번째 단 하나의 심방세동 에피소드를 가진 환자들도 반복되는 에피소드를 가진 심방세동 환자들과 마찬가지로 동일한 원칙에 의해 항응고 요법이 시행되어야 한다.

참고 항응고제의 선택은 심방세동의 패턴이나 빈도 혹은 에피소드의 수에 의해 영향을 받지 않는다.

심방세동의 진단에는 심전도 기록이 필요하다. 오직 심전도만이 심방세동과 상심실성 부정맥의 감별을 가능하게 하며, 따라서 심전도의 정확한 판독이 항응고 치료에 선행되어야 한다. 심방세동은 수년 이상 장기간 발생하지 않더라도, 심방세동은 진행되는 질환이다. 그래서 처음 심방세동이 기록된 환자들도 뇌졸중에 대해 항응고 치료의 필요 여부에 대한 충분한 평가가 이루어져야 한다. ACTIVE 연구에서 뇌졸

중 위험은 발작성, 지속성, 영구성 심방세동 환자에서 모두 비슷하였고, 뇌졸중 환자의 전향적 연구인 AVERROES와 ACTIVE 데이터의 하위 분석에서는 발작성 심방세동 환자에서 약간 낮은 위험도가 보고되었다[104-106]. ROCKET AF 연구에서 지속성 또는 영구성 심방세동에 비하여 발작성 심방세동 환자의 사망률이 약간 낮았다[107]. 한 달에 심방세동이 지속되는 시간의 양이 혈전 색전증의 위험과 관련된 것으로 보이지만, 심방세동 에피소드와 뇌졸중의 타이밍 사이의 연관성은 강하게 보이지 않았다. 몇몇 데이터는 심장 박동기나 다른 삽입형 부정맥 장치에 의해 기록된 심방 빈맥 부정맥을 가진 환자에서 허혈성 뇌졸중의 위험이 증가됨을 보여주었다[108,109]. 그러한 환자들은 종종 명백한 심방세동으로 발전된다. 삽입형 장치에 의해 발견된 빠른 심방 빈맥 에피소드(atrial high-rate episode)를 가진 환자에서 항응고 치료가 정당화될 수 있는지 현재 진행 중인 연구들이 결정해 줄 것으로 기대된다.

요약하면, 단 하나의 심방세동 에피소드를 가진 환자들도 반복되는 에피소드를 가진 심방세동 환자들과 마찬가지로 동일한 원칙에 의해 항응고 요법이 시행되어야 한다. CHA₂DS₂VASc 점수가 1점인 젊은 환자와 같이 명확하지 않은 경우, 또는 출혈 위험이 높은 환자의 경우에는 심방세동이 재발할 때까지 치료를 보류하는 것이 합당할 수 있다.

리듬 및 맥박수 조절 치료 환자(patients receiving rhythm- and rate-control therapy)

새로운 경우용 항응고제의 용량 선택	다비가트란과 에독사반은 베라파밀과 복용 시 용량을 감량한다. 리바록사반은 베라파밀과 복용시 용량 감량이 불필요하다. 아픽사반은 아미오다론 또는 베라파밀과 상호작용이 없다. 다비가트란은 드로네다론 복용 금기이다. 에독사반은 드로네다론 복용시 30 mg으로 용량을 감량한다. 아미오다론 복용시 일반적으로 NOAC의 감량이 필요하지 않다. 상호작용을 가진 다른 두 항부정맥제를 함께 복용시 NOAC를 감량한다.
---------------------------	--

NOAC은 와파린에 비해 음식 및 타 약제들과 상호작용이 적다. 항부정맥제를 함께 복용시 NOAC의 안정성과 효과에 대한 전향적 연구는 거의 없고, 단지 ENGAGE-AF 연구를 하

위 분석한 연구에서 아미오다론을 복용하고 있던 환자에 있어서 에독사반이 와파린에 비해 허혈성 사건 발생이 통계적으로 유의하게 적었다는 보고가 있다[110]. 유럽부정맥학회에서는 약동학적 내용을 바탕으로 NOAC를 항부정맥제들과 같이 사용하게 되는 경우의 지침을 다음과 같이 제시하고 있다[111]. 일반적으로 디곡신과 베타차단제는 NOAC와의 연관성이 잘 알려지지 않았다. 하지만, 딜티아젠펙, 베라파밀, 아미오다론, 드로네다론 및 퀴니딘은 NOAC가 위장관으로 흡수될 때 서로 상호작용을 일으킨다. 이는 P-glycoprotein 체계에 의한 것으로 NOAC의 혈중농도를 10-100%까지 높일 수 있다.

아미오다론은 NOAC의 혈중농도를 경미하게 증가시키므로, 신기능 장애를 가진 환자가 리바록사반을 복용하는 경우를 제외하고는 일반적으로 NOAC의 용량을 변경할 필요는 없다. 하지만 용량의 감량이 필요할 수 있는 다른 약제와 같이 사용하는 경우엔 NOAC의 감량이 필요하다. 예를 들어 아픽사반의 경우에 아미오다론과 딜티아젠펙 같은 약물을 동시에 처방해야 하는 경우 용량을 감량하여야 하며 에독사반의 경우 아미오다론과 베라파밀을 같이 처방하는 경우 용량 감량이 필요하다[111]. 드로네다론은 P-glycoprotein과 cytochrome P450-3A4와의 상호작용으로 인해 NOAC의 혈중농도를 상승시킨다. 따라서, 다비가트란과 병용 처방은 금기다. 리바록사반과 에독사반 경우는 저용량을 사용하는 것이 권유된다. 아픽사반은 아직 데이터가 불충분하다.

딜티아젠펙은 NOAC과 상호 관계가 적다. 따라서 신장 질환을 가진 환자가 리바록사반을 사용하는 경우를 제외하고는 용량 감량이 필요치 않다. 하지만 아픽사반의 경우 아미오다론이나 드로네다론과 함께 처방이 될 때에는 용량 감량이 필요하다. 베라파밀은 P-glycoprotein과의 상호작용을 가지므로 NOAC 용량 감량이 필요할 수 있다. 다비가트란은 감량하여야 하며, 에독사반의 경우는 아미오다론과 같이 처방될 때는 용량 감량이 필요하다. 아픽사반과 상호작용은 명확하지 않고, 리바록사반의 경우는 신기능이 감소할 때 주의해서 사용할 것을 권유하고 있다.

본 연구에서 제시하는 점은 모두 전문가 의견 및 기존의 연구 결과를 바탕으로 하였으나 일부 제안의 경우 그 근거가 불충분한 부분이 있으며, 최근 그 근거가 늘어나고 있으므로 이에 따른 개편이 필요함을 고려하며 참조하여야 한다.

Secondary stroke prevention(뇌경색의 이차 예방)

첫 번째 추천	심방세동이 있는 환자에서 뇌경색의 이차적 예방을 위해서는 NOAC나 와파린의 적정 용량유지(INR 2-3) 용법이 권장된다.
참고	아스피린은 심방세동 환자에서 뇌경색의 이차적 예방을 위해 더 이상 권장되지 않는다. 항혈소판 제제와 항응고 치료의 복합 처방은 항응고제 단일 처방에 비해 혈전에 의한 질병의 예방 효과를 보여주지 못한다. 오히려 복합 처방은 출혈의 위험을 증가시키기 때문에 뇌경색의 고위험 환자군들을 대상으로 한 선별된 환자에서만 처방되어야 한다.

와파린은 심방세동 환자에서 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attack) 또는 뇌경색 후 뇌경색 재발 예방에 있어 아스피린 및 위약에 비해 탁월한 효과를 보여주었다[112]. NOAC와 와파린을 비교한 대부분의 무작위 연구는 이전의 뇌경색 병력이나 일과성 허혈성 발작의 병력을 가지고 있는 환자들을 일부 포함하고 있었으며, 에독사반에 관한 무작위 연구는 아직 이에 대한 연구 결과를 발표하지 않고 있다 [4,113-115]. AVERROS 연구(심방세동 환자에서 아픽사반과 아스피린의 비교 연구) 또한 뇌경색의 이차 예방에 대한 자료를 일부만 포함하고 있다[116]. 즉 뇌경색 및 일과성 허혈성 발작이 있는 환자들의 이차적 예방에 관한 연구 결과는 NOAC와 와파린의 유의한 통계적 차이를 보여주지 못하는 작은 규모이다. 뇌경색이나 허혈성 발작 병력을 가지고 있는 14,527 명의 환자들을 대상으로 한 메타분석(RELY, ARISTOTLE과 ROCKET-AF)에서 NOAC가 와파린에 비해 유의하게 뇌경색을 포함한 혈전증의 재발을 감소시킨다는 결과를 보여주었다(OR 0.85, 95% CI 0.74-0.99). NOAC는 와파린 대비 출혈성 뇌경색(OR 0.44, 95% CI 0.32-0.62) 및 대량 출혈(OR 0.86, 95% CI 0.75-0.99)의 위험성을 유의하게 감소시켰다[117]. 그러나 이들 연구들에서 와파린의 적정 농도의 유지 기간이 전체 치료 기간의 70% 미만이었다. 뇌경색의 이차 예방을 위한 아픽사반과 아스피린의 비교 연구에서는 아픽사반이 아스피린 대비 우월한 예방 효과를 보여주었다(HR 0.29, 95% CI 0.15-0.60) [116].

뇌경색의 병력이 있는 심방세동 환자에서 뇌경색이나 일과성 허혈성 발작의 이차 예방을 위해 항응고 치료와 항혈소판 제제의 복합 처방은 권장되지 않는다. 항응고 단독 치료 대비 복합 처방은 혈전과 관련한 2차 예방의 추가적인 효과를 보여주지 못하였고, 오히려 출혈의 위험을 올리는 것으로

나타났다[118]. 따라서 뇌경색이나 일과성 허혈성 발작에 대한 2차 예방을 위해서는 적정 용량의 와파린이나 NOAC 단독 요법을 사용하는 것이 합리적일 것으로 보인다.

소화기계 출혈 고위험 환자(patients with a high risk of gastrointestinal bleeding)

첫 번째 추천	소화기계 출혈 고위험군에서는 매일 2회 아픽사반 5 mg 혹은 매일 2회 다비가트란 110 mg을 사용할 수 있다.
두 번째 추천	매일 2회 다비가트란 150 mg, 매일 1회 에독사반 60 mg, 혹은 매일 1회 리바룩사반 20 mg
참고	위장관계 출혈은 항응고제 사용으로 사망 혹은 영구적 장애를 유발하지 않는다. 항응고제 선택은 뇌졸중 예방을 기준으로 해야 한다. ‘위장관계 출혈 고위험’이라는 언급은 모호하다. 예를 들어 H-pylori와 연관된 궤양 출혈은 감염이 완치되면 더 이상 고위험군이 아니다. 모든 항응고제와 연관된 위장관계 출혈 위험은 아스피린 등의 항혈소판제제 동시 사용으로 증가한다[15]. 와파린과 같이 NOAC는 일단 위장관계 출혈이 조절되고 안전하다고 여겨지면 바로 재사용되어야 한다. 다비가트란과 에독사반의 위장관계 출혈 위험은 용량-의존적이다. 다비가트란과 에독사반의 위장관계 출혈 위험은 75세 이상에서 뚜렷하다. 소화기계 암 선별 검사(screening)와 감시 전략(예, 대장내시경)은 종양 조기 진단을 늘리고, 종양과 연관된 위장관계 출혈을 줄인다. 연령에 맞는 대장직장 종양 선별 검사를 해야 한다[119].

일부 NOAC의 경우 와파린에 비하여 주요 소화기계 출혈을 올리는 것으로 알려져 있다. RE-LY 연구에서 다비가트란 150 mg 1일 2회 투여는 와파린에 비하여 주요 소화기계 출혈을 올렸지만(relative risk [RR] 1.50), 110 mg 1일 2회 투여는 와파린과 동일한 결과를 보였다(RR 1.10) [1]. 다비가트란이 주요 소화기계 출혈을 올리는 것은 75세 이상의 고령에서만 관찰되었고[101], 하부 위장관에서는 위험성 증가가 관찰되었고, 상부 위장관에서는 관찰되지 않았다[101].

시판 후 연구 중 RE-LY 연구는 주요 소화기계 출혈의 위험도를 확인하였다. 미국센터의 메디케어(Medicare) 및 메디케이드(Medicaid) 서비스 데이터의 propensity-match(성향점수매칭) 분석은 와파린에 비교하여 다비가트란은 주요 소화기계 출혈을 올렸다(위험도 1.28) [20]. 다비가트란 사용자에서 위험도 증가는 75세 이상 여성, 85세 이상 남성에서 보였다. 다비가트란 75 mg 1일 2회 복용하는 환자에서 주요 소화기

계 출혈은 와파린 사용자와 비슷하였다(위험도 1.01). 미국 재향군인의 데이터 연구는 와파린에서 다비가트란으로 변경한 환자에서 와파린 유지 환자보다 주요 소화기계 출혈의 위험도가 증가하였다[120]. 좀 더 소규모인 non-FDA CMS 데이터 연구는 와파린에 비하여 다비가트란 사용시 주요 소화기계 출혈이 증가함을 확인하였다[121]. 다른 2개의 미국 인구 대상 코호트 연구에서 와파린에 비하여 다비가트란의 주요 소화기계 출혈 증가는 주로 75세 이상에서 관찰되었다 [122,123]. 하지만 덴마크의 2개 관찰 연구에서는 와파린 대비 다비가트란이 주요 소화기계 출혈이 증가함을 확인하지 못하였다[124,125]. 지역사회 기반 연구에서 다비가트란 연관 소화기 출혈은 와파린 연관 출혈과 유사한 결과를 보였다 [126]. 홍콩의 연구에서는 소화기 보호 약제를 투약하는 환자에서 다비가트란은 소화 출혈의 위험도가 줄어들었다[127].

ROCKET AF 연구에서 리바록사반 20 mg 투약 환자는 와파린에 비하여 의미 있게 주요 소화기계 출혈이 증가하였다 (3.2 vs. 2.2%; $p = 0.001$) [2]. 하지만 생명에 위협적 혹은 치명적인 소화기 출혈은 두 군이 유사하였다[128]. ROCKET AF 연구에서 75세 이상에서 와파린에 비하여 리바록사반은 주요 소화기계 출혈을 증가시켰다[129]. 이와 같은 연령과 주요 소화기계 출혈의 위험은 인구기반 코호트 연구에서 확인되었다[122]. 리바록사반은 하부 위장관보다는 상부 위장관 출혈과 더욱 연관되었다[130]. 하지만 두 연구는 리바록사반과 와파린의 주요 소화기 출혈 위험도에 의미 있는 차이를 확인하는데 실패하였다[131,132]. ARISTOTLE 연구에서는 아픽사반 5 mg 1일 2회 복용은 와파린과 유사한 결과를 보였다(HR 0.89) [3]. ENGAGE AF 연구는 고용량 에독사반(60 mg)은 와파린에 비하여 위험도를 증가시켰고(HR 1.23), 상부 및 하부 위장관 출혈이 유사하게 보였다. 다른 면에서 저용량 에독사반(30 mg)은 주요 소화기계 출혈 위험도 감소와 연관되었다[4]. 아픽사반과 에독사반의 시판 후 데이터는 아직 밝혀져 있지 않다.

신기능 장애 및 투석 환자 (patients with renal impairment and on dialysis)

첫 번째 추천	투석 중인 심방세동 환자에서 항응고제 혹은 비타민 K 항응고제는 적절하지 않다.
추천되지 않음	다비가트란, 리바록사반, 아픽사반, 혹은 에독사반

첫 번째 추천	중등도로 신장 기능이 저하되어 있는(크레아티닌 청소율 30-50 mL/min) CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수 2점 이상인 심방세동 환자에서 저용량의 NOAC를 투여한다. 단 아픽사반의 경우 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL이면서, 나이 ≥ 80 세 또는 체중 ≤ 60 kg이면, 2.5 mg 1일 2회로 감량한다.
두 번째 추천	중등도로 신장기능이 저하되어 있는(크레아티닌 청소율 30-50 mL/min) CHA ₂ DS ₂ -VASc 점수 2점 이상인 심방세동 환자에서 와파린을 투여한다.
추천되지 않음	중증의 신장 기능 저하 환자에서의 NOAC 사용은 추천되지 않는다.
첫 번째 추천	크레아티닌 청소율 > 90 mL/min인 심방세동 환자는 다비가트란 150 mg 1일 2회, 리바록사반 20 mg 1일 1회, 혹은 아픽사반 5 mg 1일 2회 투여할 수 있다. NOAC를 와파린에 비하여 선호하지는 않는다.
두 번째 추천	에독사반 60 mg 1일 2회(미국에서는 FDA 적응증 밖으로 추천 않는다)

심방세동 환자에서 만성 신장 질환을 가진 환자는 약 14.3%이며[91], 이 중 말기 신질환 환자는 1.5%이다[92]. 이전의 후향적 관찰 연구에 따르면, 만성 신질환 환자들은 뇌경색의 위험성 뿐만 아니라 출혈의 위험성도 높다[133-136]. CHA₂DS₂-VASc 점수 2점 이상인 경우, 항응고제 투여의 명백한 금기 사항이 없다면 항응고제 투여가 필요하며, CHA₂DS₂-VASc 점수 1점인 경우 항응고제 투여를 고려한다. 크레아티닌 청소율 30-50 mL/min 정도로 중증도의 신장 기능 저하가 있는 환자들에서도 와파린이나 NOAC 등의 항응고제는 안전하게 사용할 수 있다. 와파린을 사용할 때 목표 INR은 2-3이다. 중증도의 신장 기능 저하가 있는 환자에서는 NOAC의 용량을 줄이는 것이 좋다. 다비가트란 110 mg 1일 2회, 리바록사반 15 mg 1일 1회, 에독사반 30 mg 1일 1회로 감량하고, 아픽사반은 creatinine ≥ 1.5 mg/dL이면서, 나이 ≥ 80 세 또는 체중 ≤ 60 kg이면, 2.5 mg 1일 2회로 감량한다[14]. 이 환자들에서 안전성면에서 와파린보다 NOAC가 더 추천된다 [137]. 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 경우, 대규모 전향적 연구 결과가 부족한 실정이나, 대규모 후향적 연구 결과에 근거하여 CHA₂DS₂-VASc 점수 2점 이상이면, 항응고제 투여가 필요하며, CHA₂DS₂-VASc 점수 1점인 경우 항응고제 투여를 고려한다[138,139]. 이 환자들에서 NOAC의 안전성이 충분히 입증되지 않아서 와파린 투여가 권고된다. 와파린을 사용할 때에는 저용량부터 시작하여 적어도 1개월에 1회 이상 INR을 측정하여 INR 2-3 사이를 목표로 하여 조심스럽게 증량한다. 매 외래 진료 때마다, 출혈의 위험 인자를 조사하여 교정하는 것이 필요하다.

투석 환자의 대략 8명 중 한 명은 심방세동을 앓고 있고, 그 발병률은 2.7/100환자-년이다[140]. 투석하는 환자들에서

심방세동은 사망률 증가와 관련되어 있다[140]. 혈액 투석을 하는 환자들에서 경구항응고제(OAC)에 대한 무작위 대조 시험은 없고, 중증의 만성 콩팥병(크레아티닌 청소율 < 25-30 mL/min) 환자들에서 NOAC에 대한 대조 시험도 없다. 투석을 하는 환자들의 데이터베이스 분석 결과에 따르면 와파린 사용은 뇌졸중 발생에 중립적이거나 위험을 높일 수 있다 [141-144]. 캐나다 인구집단 분석 결과에 따르면 뇌졸중 발생의 조정 위험비는 1.14 (95% CI 0.78-1.67)이고, 출혈의 조정

위험비는 1.44 (95% CI 1.13-1.85)이다[145]. 반면 덴마크 연구 결과는 신대체 요법을 받는 환자들에서 경구항응고제가 효과가 있음을 시사한다[146]. 결국, 심방세동이 있는 투석 환자들에서 항응고제(와파린 및 NOAC 모두)에 대한 무작위 대조 연구가 필요하다. 신장 이식을 받은 환자에서는 신장 기능에 따라 경구항응고제를 투여하여야 하며, 항응고제와 면역억제제의 약제 상호작용에 유의해야 한다.

Table 2. NOAC dose reduction criteria [179]

약제 이름	용량 감량 기준	감량 용량
다비가트란	중등도 신기능 장애(크레아티닌 청소율 30-50 mL/min) P-glycoprotein 억제제 클로피도그렐 등 항혈소판제제, 아스피린 등 비스테로이드성 소염진통제 병용 투여 환자 출혈 위험성이 증가된 환자 75세 이상 환자	110 mg 1일 2회
리바룩사반	80세(또는 75세) 이상 혹은 크레아티닌 청소율 15-50 mL/min	15 mg 1일 1회
아픽사반	3가지 중 2개 이상: 1) 80세 이상, 2) 체중 60 kg 이하, 3) 혈중 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL	2.5 mg 1일 2회
에독사반	3가지 중 1개 이상: 1) 강력한 P-glycoprotein 억제제 병용, 2) 체중 60 kg 이하, 3) 크레아티닌 청소율 15-50 mL/min	30 mg 1일 1회

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants.

Table 3. Comparison of major bleeding rate according to age subgroup

Clinical trial	Event rate of NOACs	Event rate of warfarin	HR (95% CI)	p-value
ARISTOTLE				
Apixaban 5 mg twice daily				0.63
< 65	56 (1.2)	72 (1.5)	0.78 (0.55-1.11)	
65 to < 75	120 (2.0)	166 (2.8)	0.71 (0.56-0.89)	
≥ 75	151 (3.3)	224 (5.2)	0.64 (0.52-0.79)	
RE-LY				
Dabigatran 110 mg twice daily				0.0003
< 75	138 (1.89)	215 (3.04)	0.62 (0.50-0.77)	
≥ 75	204 (4.43)	206 (4.37)	1.01 (0.83-1.23)	
Dabigatran 150 mg				0.0001
< 75	153 (2.12)	215 (3.04)	0.70 (0.57-0.86)	
≥ 75	246 (5.10)	206 (4.37)	1.18 (0.98-1.42)	
ROCKET AF				
Rivaroxaban 20 mg once daily				0.59
< 65	59 (2.21)	59 (2.16)	1.02 (0.71-1.46)	
65 to < 75	113 (3.03)	123 (3.24)	0.94 (0.73-1.21)	
≥ 75	223 (4.86)	204 (4.40)	1.11 (0.92-1.34)	
ENGAGE AF-TIMI				
Edoxaban 60 mg once daily				0.57
< 75	(2.02)	(2.62)		
≥ 75	(4.01)	(4.83)		

Values are presented as number (%/year) unless otherwise indicated.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ARISTOTLE, apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation; RE-LY, randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy; ROCKET AF, rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation; ENGAGE AF-TIMI, effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction.

고령(non-vitamin K oral anticoagulants and age)

첫 번째 추천	75세 이상 환자에서는 매일 2회 아픽사반 5 mg (나이가 ≥ 80 세, 몸무게 ≤ 60 kg, 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL [133 mmol] 중 2가지 이상일 때는 매일 2회 아픽사반 2.5 mg)을 투여한다.
두 번째 추천	75세 이상 환자에서는 매일 2회 다비가트란 110 mg, 매일 1회 리바록사반 20 mg, 혹은 매일 1회 에독사반 60 mg을 투여한다.

출혈과 뇌졸중의 위험은 나이가 들수록 증가한다. 80세 이상의 환자들에서 항응고제가 처방되지 않는 주요 이유는 고령의 나이대[147,148]. Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study는 75세 이상(평균 81.5세) 환자들이 아스피린에 비해 항응고제가 이득이 있음을 최종적으로 보여주었다[149]. 이 연구에서 와파린 사용군에서는 24개의 일차 사건들(21개 뇌졸중, 2개 뇌출혈, 1개 전신 색전증)이 있었던 반면 아스피린 사용군에서 48개의 일차 사건들(44개 뇌졸중, 1개 뇌출혈, 3개 전신 색전증)이 있었다(연간 위험률 1.8% vs. 3.8%; 상대위험도 0.48, 95% CI 0.28-0.80). 두개강 외 출혈의 연간 위험도는 와파린 1.4% vs. 아스피린 1.6%였다(상대위험도 0.87, 95% CI 0.43-1.73).

허혈성 뇌졸중의 높은 위험성을 고려할 때, 노인들에게 항응고 치료는 낙상위험을 포함하더라도 전체적으로 임상 이득을 준다[150]. 비타민 K 길항제와 비교할 때, 모든 NOAC는 뇌출혈의 발생률을 감소시킨다. 모든 심방세동 관련 연구들은 젊은 환자들과 비교할 때, 노인들에서 주요 출혈 위험성이 증가함을 확인하였다(Table 2). RE-LY 연구에서는 주요 출혈에 대해 나이와 치료 간에 의미 있는 상호작용이 있었다[101]. 와파린과 비교하였을 때, 다비가트란 110 mg 매일 2회 복용 요법은 젊은 환자그룹에서 보다 낮은 출혈 위험성과 관계가 있었지만 75세 이상의 환자들에서는 비슷한 정도의 위험성을 보여주었다. 다비가트란 150 mg 매일 2회 복용 요법은 젊은 환자에서는 낮은 출혈 위험성을 보여주었지만, 75세 이상 환자들에서는 더 높은 출혈 위험성의 경향을 보여주었다. 환자의 나이와 관계없이 두 용량 모두 와파린에 비해 뇌출혈을 감소시켰다.

ARISTOTLE 연구에서는, 아픽사반 5 mg 매일 2회 복용 요법이 65-74세와 75세 이상 환자들에서도 주요 출혈 위험성을 와파린과 비교하였을 때 낮췄다(Table 3). 나이 ≥ 80 세, 몸무게 ≤ 60 kg, 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL (133 mmol) 중 2가지 이상의 조건을 가지고 있는 환자들은 아픽사반 2.5 mg 매일

2회 복용 용법으로 감량시킨다[151]. ROCKET-AF 연구에서는 각 연령층에서 리바록사반과 와파린이 비슷한 출혈률을 보여주었는데, 주요 출혈에 대해서 나이와 치료 간에 의미 있는 상호작용은 없었다. 신기능이 30-49 mL/min로 떨어진 경우에는 리바록사반 감량 용량인 하루 15 mg을 사용한다. ENGAGE-AF 연구에서는, 에독사반 하루 60 mg은 와파린과 비교하였을 때, 75세 미만의 환자들에서는 주요 출혈을 낮추었고, 75세 이상의 환자들에서는 비슷한 정도를 보여주었다. 신기능 30-50 mL/min으로 떨어진 환자나 몸무게 60 kg 이하의 환자, 또는 베라파밀, 퀴니딘이나 드로네다론 등을 같이 사용하는 환자에서는 감량해서 하루 30 mg을 사용한다.

고혈압 환자(patients with hypertension)

첫 번째 추천	고혈압 환자에서 4개 NOAC는 와파린과 비교하여 비열등한 효과 및 우월한 안전성을 가지므로 모든 약제를 지침에 맞게 사용 가능하며, 네 가지 약제들의 차이는 없다.
참고	고혈압이 동반된 심방세동 환자는 고혈압 치료 최신 진료 지침에 따라 철저한 혈압 조절을 해야 한다.

고혈압은 심방세동 환자에서 주요한 뇌졸중 위험 인자이며 조절되지 않은 고혈압은 뇌졸중과 출혈 위험도를 동시에 상승시킨다[34]. 따라서 혈압을 정상 범위로 잘 조절하는 것이 심방세동 환자의 치료에 매우 중요하다. 특히 심방세동 환자의 상당수가 고혈압을 동반하고 있는데 국내 보고에서도 심방세동 환자의 67%가 고혈압을 동반하고 있음이 알려져 있다[137]. 또한 ONTARGET 연구에서는 고혈압 환자 30,424 명을 추적 관찰하여 심방세동 발생이 증가함을 보고하였고, 고혈압과 심방세동은 서로의 위험 인자라 할 수 있겠다[152].

다비가트란 제3상 연구인 RE-LY 연구의 하위 분석에서 혈압이 높은 환자는 정상 혈압 환자에 비하여 높은 주요 출혈 위험도를 보였다. 또한 수축기 혈압이 상승함에 따라 뇌졸중 위험이 동반 상승하였다[3,153]. 다비가트란의 용량은 혈압 조절 정도와 무관하였다. 아픽사반 제3상 연구인 ARISTOTLE 하위 분석에서 역시 혈압 수치가 높은 경우 뇌졸중 위험도가 상승하였다[1,154]. 이 연구에서 아픽사반은 고혈압 유무나 혈압 조절 정도와 상관없이 유의한 효과를 나타냈다. 리바록사반 제3상 연구인 ROCKET-AF 연구 및 일본 코호트 J-ROCKET 연구의 하위 분석 결과에서 와파린과 NOAC 모두 혈압 여부와 무관하게 좋은 효과와 안전성을 보였다[2,155]. 다양한 연구 결과들을 조합해볼 때, 동반 질환으로

Table 4. Annual event rates of stroke or systemic embolism according to hypertension in phase 3 randomized trial

Study	Drug and dose	Hypertension	No. of patients	NOAC	Warfarin	HR (95% CI)	p-interaction
RE-LY	Dabigatran 110 mg twice daily	Yes	9,488	1.46	1.78	0.82a	0.06
	Dabigatran 110 mg twice daily	No	2,549	1.79	1.36	1.31 ^a	
	Dabigatran 150 mg twice daily	Yes	9,545	1.20	1.78	0.64 ^a	
	Dabigatran 150 mg twice daily	No	2,453	0.78	1.36	0.57 ^a	
ROCKET AF	Rivaroxaban 20 mg once daily	Yes	12,801	2.73	3.47	0.79 (0.65-0.97)	0.85
	Rivaroxaban 20 mg once daily	No	1,342	2.18	3.06	0.71 (0.74-1.45)	
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg twice daily	Yes	15,916	1.31	1.59	0.82 (0.68-1.00)	0.27
	Apixaban 5 mg twice daily	No	2,285	0.99	1.67	0.60 (0.35-1.02)	
ENGAGE AF	Edoxaban 60 mg once daily ^b	Yes	19,754	1.51	1.80	0.84 ^a	0.09
	Edoxaban 60 mg once daily ^b	No	1,351	2.49	1.79	1.38 ^a	

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; RE-LY, randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy; ROCKET AF, rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation; ARISTOTLE, apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation; ENGAGE AF, effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation.

^aestimates.

^bIncluding protocol-mandated dose reduction.

Table 5. Annual event rates of major bleeding according to hypertension in phase 3 randomized trial

Study	Drug and dose	Hypertension	No. of patients	NOAC	Warfarin	HR (95% CI)	p-interaction
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg twice daily ^a	Yes	15,916	2.07	3.00	0.69 (0.59 -0.80)	0.96
	Apixaban 5 mg twice daily ^a	No	2,285	2.60	3.73	0.70 (0.48-1.00)	
ENGAGE AF	Edoxaban 60 mg once daily ^a	Yes	19,754	2.72	3.42	0.80 ^b	0.68
	Edoxaban 60 mg once daily ^a	No	1,351	3.17	3.42	0.93 ^b	

NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ARISTOTLE, apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation; ENGAGE AF, effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation.

^aIncluding protocol-mandated dose reduction.

^bEstimates.

써 고혈압 유무와 무관하게 항응고제의 효과와 안전성이 입증되었으며, 수축기 혈압이 증가함에 따라 뇌졸중 발병 혹은 항응고제 사용 환자에서의 출혈 합병증이 증가할 수 있다고 할 수 있다. 따라서 고혈압의 유무와 무관하게 약제 처방 지침에 맞게 NOAC와 와파린을 적절하게 사용해야 함은 물론이고, 고혈압이 동반된 심방세동 환자에서는 수축기 혈압이 상승할 경우 예후가 나쁠 수 있기 때문에 보다 철저한 혈압 조절을 해야 한다. 혈압의 유무에 따른 NOAC 제제의 유용성에 관한 연구 결과는 표 4와 5에 정리되어 있다.

항응고 치료 순응도(adherence)

첫 번째
추천

항응고 치료는 약물 치료를 일부러 하지 않는 의도적인 비순응도가 있는 환자들에게서는 사용되어서는 안 된다.

인지 장애 또는 기타 장애로 인해 의도하지 않은 비순응의 경우, 약상자나 가족 구성원의 관여 혹은 항응고 약물 투여를 관찰하는 간병인의 참여와 같은 전략을 사용해 볼 수 있다. NOAC는 고정 용량과 간단한 처방을 고려할 때 VKA보다 더 적절할 것으로 사료된다.

어떤 NOAC를 처방해야 하는 결정은 1일 1회 또는 2회 처방 요법이 주요 원인이 되어서는 안되나 여러 약제를 복용하는 환자나 환자 선호도에 따라서는 일부 환자의 의사 결정 과정에 한 요인이 될 수는 있다. 특정 NOAC의 처방을 뒷받침하는 증거는 없다.

장기적인 항응고 치료 순응도가 떨어지는 것은 허혈성 및 출혈성 합병증의 위험성을 둘 다 증가시킨다[156,157]. NOAC는 고정 용량이라는 편의성이 있으나, 동시에 비타민 K 길항제에 비하여 짧은 반감기에 대한 우려가 있고, NOAC의 항응고 효과를 신뢰성 있고 용이하게 측정할 수 없다는 점에서 약물 순응도에 대한 우려가 있다[158].

3상 임상 연구에서 전체적인 약물 중단율 외에 NOAC의 약물 순응도에 대한 데이터는 없다. 다비가트란 순응도 혹은 지속성에 대한 5개의 연구와 리바록사반의 지속성에 대한 2개의 보고가 있다[132,159-163]. 다비가트란 순응도 데이터를 보고한 연구에서는 적용된 날짜의 비율(처방한 대로 복용한 날 수)에 따라 양호한 순응도의 기준을 80% 이상으로 보았다[159-161]. 다른 규모가 작은 연구(n = 99)에서는 다양한 추적 관찰 기간 동안 88%의 다비가트란 약물 순응도를 보고하였고, 반면 좀 더 큰 다른 연구들에서는 순응도 중앙값률을 67-77%로 보고하였다[159-161,163]. 한 전향적 등록 연구(n = 1,204)에서는 리바록사반의 전반적인 지속율을 81.5%로 보고하였다[164]. 와파린과 비교하였을 때, 1년 지속율은 다비가트란이 좀 더 좋았고(63% vs. 39%), 6개월 비교는 리바록사반이 좀 더 좋았다(81.5% vs. 68.3%) [132,162]. 그러나 이 연구들의 치료 순응도 및 지속성의 다른 차이가 보인 것은 추적 관찰 기간 및 방법론적, 인구통계학적 그리고 임상적 차이에 기인할 것이다. 투약 요법 차이에 의한 지속성 유지율의 의미 있는 차이는 없었다[165].

약 복용량은 일반적으로 1일 1회 또는 1일 2회 복용으로 크게 다르지만 투약 요법의 복잡성 혹은 투약 횟수를 줄이는 것이 반드시 순응도를 향상시키는 것은 아니다[165,167]. 약물 작용은 투약 빈도와 시간에 달려 있으며 NOAC 치료의 순응도를 높이기 위하여 1일 1회 또는 2회 투약을 지지할 증

거는 충분하지 않다.

지금까지는 NOAC 치료의 순응도를 향상시키는 중재적 방법은 없었다. 아픽사반에 대한 순응도의 영향은 비판막성 심방세동 연구(NCT0188435) 중 ‘the assessment of an education and guidance program for eliquis adherence’ 프로그램에서 평가 조사 중이다.

심방세동, 뇌졸중 그리고 약물 관련 특이 정보에 대한 교육과 환자의 치료결정 참여는 치료 순응도를 향상시키는데 필수적이다(Table 6). 전달방식 및 정보의 복잡성은 각 환자들에게 적용되어야 한다. 비순응도의 잠재적 결과를 환자들에게 인지시켜 지속적인 순응도의 중요성이 환자들에게 전달되어야 한다. 순응도를 측정하는 것은 중요하다. 비순응의 패턴과 이유를 확인하는 것은 순응도와 임상 결과를 증진시키기 위해 중요하다[166].

간경변(liver cirrhosis)

첫 번째 추천	간경변이 있는 심방세동 환자에서 와파린을 항응고제로 투여한다.
두 번째 추천	간경변이 있는 심방세동 환자에서 childs-turcotte-pugh (CTP) A의 경우, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반을 투여한다.
추천되지 않음	간경변이 있는 심방세동 환자에서 CTP B의 경우, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반을 투여는 추천되지 않는다. 간경변이 있는 심방세동 환자에서 CTP C의 경우, 리바록사반, 에독사반을 투여는 추천되지 않는다.

출혈 위험도를 판정하는 지표인 HAS-BLED 및 HEMORR2HAGES 등은 비정상적인 간기능 혹은 만성 간 질환이 심방세동 환자에서 주요한 출혈 위험 인자로 정의한다[168]. 간경변을 동반한 심방세동 환자에서 경구 항응고제의 이점에 대하여는 대부분의 대규모 연구에서 이들 환자들을 제외하여서 자료가 많지 않다[1,169-171]. 일부 연구는 비록 와파린 이 portal vein 혈전을 개통시키고, 허혈 합병증을 예방하는데 임상적 이점이 있지만[172,173], portal vein 혈전을 가진

Table 6. Consulting strategy to improve oral anticoagulants adherence

치료약을 어떻게, 언제, 얼마나 복용할지 설명하라
약을 복용 못하였을 때 어떻게 할지 설명하라
약물 지속성과 순응도의 중요성을 강조하라
환자가 정보를 이해하는지를 체크하라
과용량 복용하였을 경우 어떻게 할지 설명하라
항응고 치료를 의사와 상의 없이 임의대로 중단해서는 안됨을 설명하라

간경변 환자들이 치명적인 출혈 합병증에 민감하였다 [172,174]. Lee 등[175]은 와파린이 조기 간경변 환자에서는 잇점이 있음을 확인하였다.

다비가트란은 간기능 이상 환자에서 용량 조절 및 사용에 특별한 추천은 없다. 한 연구는 다비가트란 150 mg 일회 투여의 효과를 건강한 사람과 중등도 간기능 장애(CTP B) 환자에서 조사하였는데 두 군 간의 약물 노출 혹은 다른 응고 인자 등 변화에 차이가 없었다[176]. Potze 등[177]은 좀 더 진행된 간 질환 환자에서 좀 더 강한 항응고 효과를 확인하였다. 따라서 다비가트란은 표준 용량 사용시 간경변 환자에서는 좀 더 강한 항응고 효과를 보일 수 있다. 리바록사반은 CTP B 혹은 C의 간경변 환자, 또는 응고 장애와 연관된 간 질환 환자에서 추천되지 않고 있다. 아픽사반은 CTP A는 감량을 안하며, CTP B는 특별한 추천이 없으며, CTP C는 사용하지 않는 것을 권하고 있다. 20명의 간경변 환자들이 portal vein thrombosis, venous thromboembolism 혹은 심방세동의 예방적 치료를 위해 항응고 요법을 한 연구에서는 9명은 리바록사반, 나머지는 아픽사반이 투여되었는데, 기존 항응고 요법과 출혈에서 동일한 결과를 보였다[178]. 에독사반은 CTP B 혹은 C에서는 사용을 못하며, CTP A는 용량 감량 없이 추천된다[178]. 하지만 아직까지 와파린을 중심으로 하는 고전적 투약이 주요 항응고 요법이며, NOAC의 치료 효과에 대하여는 추가 연구가 필요하다.

중심 단어: 심방세동; 항응고제; 진료 지침; 뇌졸중

REFERENCES

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
5. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
6. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-698.
7. Lee WM, Larrey D, Olsson R, et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf* 2005;28:351-370.
8. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH, Hillege H, Gosselink AM, Lie KI. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:335-341.
9. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ* 1995;311:1361-1363.
10. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
11. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678.
12. Lee SH, Park SJ, Byeon K, et al. Risk factors between patients with lone and non-lone atrial fibrillation. *J Korean Med Sci* 2013;28:1174-1180.
13. Choi EK, Park JH, Lee JY, et al. Korean Atrial Fibrillation (AF) Network: genetic variants for AF do not predict ablation success. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002046.
14. Lee HY, Yang PS, Kim TH, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction: a nation-wide propensity-matched study. *Sci Rep* 2017;7:12716.
15. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial Clinical Perspective. *Circulation* 2013;127:634-640.
16. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
17. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
18. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448.
19. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
20. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular,

- bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-164.
21. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-3179.
 22. Griffin WF, Salahuddin T, O'Neal WT, Soliman EZ. Peripheral arterial disease is associated with an increased risk of atrial fibrillation in the elderly. *Europace* 2016;18:794-798.
 23. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
 24. O'Neal WT, Efrid JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001270.
 25. Wasmer K, Unrath M, Köbe J, et al. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2015;199:223-228.
 26. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:9-16.
 27. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J* 2014;35:242-249.
 28. Hu PT, Lopes RD, Stevens SR, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and peripheral artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004699.
 29. Tangelder MJ, Nwachuku CE, Jaff M, et al. A review of antithrombotic therapy and the rationale and design of the randomized edoxaban in patients with peripheral artery disease (ePAD) trial adding edoxaban or clopidogrel to aspirin after femoropopliteal endovascular intervention. *J Endovasc Ther* 2015;22:261-268.
 30. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260.
 31. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
 32. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2017;38:852-859.
 33. Onishi H, Yumoto K, Sakata O. Oral biodisposition study of ritodrine after its buccal administration in rats. *Curr Drug Deliv* 2017;14:634-640.
 34. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-1678.
 35. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:926-933.
 36. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23:208-216.
 37. Shin DG, Cho I, Hartaigh B, et al. Cardiovascular events of electrical cardioversion under optimal anticoagulation in atrial fibrillation: the multicenter analysis. *Yonsei Med J* 2015;56:1552-1558.
 38. Shin DG, Mun HS, Lee HY, et al. The effect of transesophageal echocardiography on the incidence of thromboembolism after electrical cardioversion in atrial fibrillation: A multicenter analysis. *Int J Cardiol* 2016;202:880-882.
 39. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
 40. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:

- 1082-1087.
41. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1998-2006.
 42. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346-3355.
 43. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016;388:1995-2003.
 44. Renda G, Zimarino M, Ricci F, et al. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants after cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2016;129:1117-1123.e2.
 45. Sen P, Kundu A, Sardar P, et al. Outcomes after cardioversion in atrial fibrillation patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): insights from a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16:33-41.
 46. Briasoulis A, Kottam A, Khan M, Afonso L. Novel oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion for atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40:139-143.
 47. Coleman CM, Khalaf S, Mould S, et al. Novel oral anticoagulants for DC cardioversion procedures: utilization and clinical outcomes compared with warfarin. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:731-737.
 48. Itäinen S, Lehto M, Vasankari T, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients undergoing elective cardioversion. *Europace* 2017 Jul 10 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eux116>.
 49. Frederiksen AS, Albertsen AE, Christesen AMS, Vinter N, Frost L, Møller DS. Cardioversion of atrial fibrillation in a real-world setting: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants ensure a fast and safe strategy compared to warfarin. *Europace* 2017 Jun 26 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eux188>.
 50. Chun KJ, Park KM, Park SJ, Kim JS, On YK. Efficacy and transesophageal echocardiographic findings of short-term dabigatran or rivaroxaban therapy for electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Int J Arrhythm* 2015;16:134-140.
 51. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-38.
 52. Scherr D, Sharma K, Dalal D, et al. Incidence and predictors of periprocedural cerebrovascular accident in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1357-1363.
 53. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:627-631.
 54. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010;121:2550-2556.
 55. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:302-311.
 56. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125-2132.
 57. Haines DE, Stewart MT, Barka ND, et al. Microembolism and catheter ablation II: effects of cerebral microemboli injection in a canine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:23-30.
 58. Di Biase L, Burkhardt D, Santangeli P, et al. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation with Different Anticoagulation Management: Results from the (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation* 2014;129:2638-2644.
 59. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-1413.
 60. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
 61. Nagao T, Inden Y, Shimano M, et al. Feasibility and safety of uninterrupted dabigatran therapy in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *Intern Med* 2015;54:1167-1173.
 62. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace* 2013;15:1407-1411.
 63. Eitel C, Koch J, Sommer P, et al. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:1587-1593.
 64. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective

- registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:982-988.
65. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2015;12:1162-1168.
 66. Kaess BM, Ammar S, Reents T, et al. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol* 2015;115:47-51.
 67. Cappato R, Marchlinski F, Hohnloser S; VENTURE-AF Investigators, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805-1811.
 68. Providência R, Marijon E, Albenque JP, et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:1137-1144.
 69. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114:577-582.
 70. Wu S, Yang YM, Zhu J, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:926-934.
 71. Santarpia G, De Rosa S, Polimeni A, et al. Efficacy and safety of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants versus vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients undergoing radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126512.
 72. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;376:1627-1636.
 73. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, et al. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J* 2014;36:307-315.
 74. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:735-743.
 75. Nedijs S, Kornej J, Koutalas E, et al. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11:2239-2246.
 76. Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD, et al. Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:171-181.
 77. Gallo C, Battaglia A, Anselmino M, et al. Long-term events following atrial fibrillation rate control or transcatheter ablation: a multicenter observational study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17:187-193.
 78. Shin DG, Kim TH, Uhm JS, et al. Early experience of novel oral anticoagulants in catheter ablation for atrial fibrillation: efficacy and safety comparison to warfarin. *Yonsei Med J* 2016;57:342-349.
 79. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
 80. Gallego P, Roldan V, Marin F, et al. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013;110:1189-1198.
 81. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost* 2015;113:1370-1377.
 82. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis--task force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087-1107.
 83. Gallego P, Roldán V, Marin F, et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;127:1083-1088.
 84. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT₂R₂ score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2014;146:719-726.
 85. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest* 2013;144:1555-1563.
 86. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Using the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1658-1665.
 87. Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with non-valvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385-1394.
 88. Nielsen PB, Chao TF. The risks of risk scores for stroke risk

- assessment in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015; 113:1170-1173.
89. Olesen JB, Torp-Pedersen C. Stroke risk in atrial fibrillation: Do we anticoagulate CHADS2 or CHA2DS2-VASc ≥ 1 , or higher? *Thromb Haemost* 2015;113:1165-1169.
90. Kang SH, Choi EK, Han KD, et al. Risk of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation not receiving oral anticoagulants-Korean nationwide population-based study. *Circ J* 2017;81:1158-1164.
91. Kim TH, Yang PS, Kim D, et al. CHA2DS2-VASc score for identifying truly low-risk atrial fibrillation for stroke: a Korean nationwide cohort study. *Stroke* 2017;48:2984-2990.
92. Kim TH, Yang PS, Uhm JS, et al. CHA2DS2-VASc score (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 [doubled], diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack [doubled], vascular disease, age 65-74, female) for stroke in asian patients with atrial fibrillation: a Korean Nationwide Sample Cohort Study. *Stroke* 2017;48:1524-1530.
93. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-3385.
94. Huang D, Anguo L, Yue WS, Yin L, Tse HF, Siu CW. Refinement of ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2 DS2 -VASc score of 1. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1442-1447.
95. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:635-642.
96. Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, Nielsen PB, Larsen TB. Net clinical benefit for oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in nonvalvular atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:488-490.
97. Lip GY, Lane DA. Modern management of atrial fibrillation requires initial identification of "low-risk" patients using the CHA2DS2-VASc score, and not focusing on "high-risk" prediction. *Circ J* 2014;78:1843-1845.
98. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA* 2015;313:1950-1962.
99. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, et al. Oral anticoagulation and the risk of stroke or death in patients with atrial fibrillation and one additional stroke risk factor: The Loire Valley atrial fibrillation project. *Chest* 2016;149:960-968.
100. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1749-1758.
101. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
102. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:14-21.
103. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015;114:1277-1289.
104. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156-2161.
105. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J* 2007;28:2346-2353.
106. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015;36:281-287a.
107. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;36:288-296.
108. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-129.
109. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010;121:1904-1911.
110. Steffel J, Giugliano R, Braunwald E, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2015;36:2239-2245.
111. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:

- 1467-1507.
112. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
 113. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-1163.
 114. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315-322.
 115. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503-511.
 116. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-231.
 117. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298-3304.
 118. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.
 119. Clemens A, Strack A, Noack H, Konstantinides S, Brueckmann M, Lip GY. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding--could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med* 2014;46:672-678.
 120. Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A, Chrischilles E, Cram P. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med* 2014;127:1179-1185.
 121. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015;175:18-24.
 122. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
 123. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anti-coagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1585.
 124. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjoth F, Rosenzweig M, Lip GY. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;127:650-656 e655.
 125. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-2273.
 126. Manatsathit W, Al-Hamid H, Leelasinjaroen P, Hashmi U, McCullough PA. Management of gastrointestinal bleeding in patients anticoagulated with dabigatran compared with warfarin: a retrospective, comparative case review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014;4:224-231.
 127. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015;149:586-595.e3.
 128. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:891-900.
 129. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130:138-146.
 130. Piccini JP, Garg J, Patel MR, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:1873-1880.
 131. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012;76:2104-2111.
 132. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1317-1325.
 133. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-2394.

134. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21:429-435.
135. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-2830.
136. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-970.
137. Lee SR, Choi EK, Han KD, Cha MJ, Oh S. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation and estimated thromboembolic risk using the CHA2DS2-VASc score in the entire Korean population. *Int J Cardiol* 2017;236:226-231.
138. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-635.
139. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014;311: 919-928.
140. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816-3822.
141. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098-1106.
142. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 2223-2233.
143. Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2662-2668.
144. Schwartzberg S, Lev EI, Sagie A, Korzets A, Kornowski R. The quandary of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2016;117:477-482.
145. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129: 1196-1203.
146. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471-2482.
147. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:1075-1080.
148. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2015;132:194-204.
149. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
150. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005;118:612-617.
151. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:1864-1872.
152. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
153. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, et al. Blood pressure control and risk of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation: results from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002015.
154. Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, et al. Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY Trial). *Am J Cardiol* 2015;116:1204-1209.
155. Matsumoto M, Hori M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to hypertension: a subgroup analysis of the J-ROCKET AF trial. *Hypertens Res* 2014;37: 457-462.
156. Potpara TS, Lane DA, Lip GY. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace* 2015;17:507-508.
157. Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer*

- Adherence 2010;4:51-60.
158. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost* 2013;11:390-394.
159. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:495-504.
160. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J* 2014;167:810-817.
161. Tsai K, Erickson SC, Yang J, Harada AS, Solow BK, Lew HC. Adherence, persistence, and switching patterns of dabigatran etexilate. *Am J Manag Care* 2013;19:e325-e332.
162. Zalesak M, Siu K, Francis K, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:567-574.
163. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013;11:1295-1299.
164. Beyer-Westendorf J, Forster K, Ebertz F, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015;17:530-538.
165. Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri JC, Sadosky A, Peterson AM. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:419-434.
166. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015;17:514-523.
167. Laliberte F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* 2012;29:675-690.
168. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
169. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
170. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874-880.
171. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131:927-934.
172. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-783.
173. Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:1465-1476.
174. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139:69-79.
175. Lee SJ, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2015;180:185-191.
176. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1411-1419.
177. Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, et al. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS One* 2014;9: e88390.
178. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1721-1727.
179. Joung B. Real-world data and recommended dosage of non-vitamin K Oral anticoagulants for Korean patients. *Korean Circ J* 2017;47:833-841.