대한부정맥학회



Atrial Fibrillation

심방세동 치료 가이드라인

ATRIAL FIBRILLATION

전남대학교출판문화원

대한부정맥학회
Korean Heart Rhythm Society

2018 대한부정맥학회
심방세동 치료 지침

2018 | 대한부정맥협회

1. 전문 004
2. 서론 005
3. 역학 및 환자에 미치는 영향 006
4. 치료에 영향을 미치는 병태생리학적, 유전적 요소 009
5. 심방 세동의 조기 진단 013
6. 심방 세동의 분류 017
7. 심방세동 위험인자와 동반된 심혈관계 질환의 발견과 관리 021
8. 심방세동 환자의 통합적 관리 지침 029
9. 심방세동환자의 뇌졸중 예방 037
10. 항응고 치료와 관련한 출혈 058
11. 뇌졸중 및 출혈 고위험군 환자의 항응고 치료 065
12. 심방세동 맥박수 조절 치료 085
13. 심방세동 동율동 조절 치료 093
14. 복합 율동 조절 치료 112
15. 특수 상황 115
16. 환자 교육, 참여 및 자가 관리 122

1. 전 문

가이드라인과 추천은 의료 전문가의 진료시 결정에 도움이 되고자 하며, 책임 의료인이 개별 환자의 상태를 고려하여 최종 결정을 해야 한다. 추천단계 (표 1) 및 근거 수준 (표 2)의 결정 근거가 제시되어 있다. 본 가이드라인은 2016년 유럽심장학회 가이드라인,[1] 2014년 심장학회 가이드라인,[2] 2014년 2016년 캐나다 가이드라인[3,4] 심방세동 절제술 가이드라인[5] 등 다양한 가이드라인을 참조하였다. 또한 국내 환자를 기반으로 발표된 논문을 참조하여 국내 환자 데이터를 제시하고자 하였다.

표 1. 추천 단계

추천 단계	정의	제안
Class I	치료 혹은 시술이 이롭거나, 유용 혹은 효과적임이 증명되거나 일반적 합의됨.	추천됨/적응증임
Class II	치료 혹은 시술의 유용성 혹은 효과에 대한 증거가 상반되며 의견이 불일치.	
Class IIa	유용 혹은 효과적으로 근거 혹은 의견을 줌.	고려되어야 함
Class IIb	유용 혹은 효과가 근거 혹은 의견으로 잘 확립 안됨.	고려될 수 있음
Class III	치료 혹은 시술이 유용 혹은 효과적이 않다는 증거 혹은 일반적 의견, 그리고 일부에서는 해로움	추천되지 않음

표 2. 근거 수준

근거 수준 A	다수의 무작위 임상 연구 혹은 메타분석에서 유도된 자료
근거 수준 B	하나의 무작위 임상 연구 혹은 대규모 비무작위 임상 연구에서 유도된 자료
근거 수준 C	전문가의 의견, 소규모 연구, 후향적 연구, 레지스트리의 합의

2. 서 론

본 가이드라인은 환자, 중재, 비교, 및 결과 (Population, Intervention, Comparison, Outcome, 이상 PICO) 질문에 근거하여 제작되었다. 또한 30명의 전문가가 참여하여 제작하였다. 이 가이드라인이 심방세동의 최신 치료의 근거를 잘 반영할 것으로 기대한다.

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

3. 역학 및 환자에 미치는 영향

3.1 심방세동의 빈도와 유병률

심방세동은 임상에서 접하는 지속성 부정맥 중 가장 흔하다. 2010년 전세계적으로 2천만명의 남자, 1.2천만명의 여자 환자가 예상되며, 특히 선진국에서 빈도와 유병률이 더욱 높다.[6,7] 유럽 및 미국의 중년 성인에서는 4명 중 1명은 심방세동이 발생한다.[8-10] 20세 이상의 인구에서 약 3%의 유병률을 보이며,[11,12] 고령, 고혈압, 심부전, 관상동맥질환, 판막질환, 비만, 당뇨병, 또는 만성신장질환자에서 유병률이 높다.[13-19]

우리나라도 심방세동의 빈도가 샘플 코호트를 이용한 연구에서 2004년 0.51%에서 2013년 1.4%로 2배 이상 증가하였고, 보험 공단 전수 자료를 이용한 연구에서도 2006년 0.73%에서 2015년 1.53%로 증가하였다.[20-22] 2060년에는 5.6% 환자가 심방세동을 가질 것으로 예상된다.[22] 심방세동에 의한 입원은 백만명당 2006년 767명에서 2015년 3986명으로 4배 이상이 증가하였고, 대부분이 70세 이상으로 고혈압, 심부전, 만성폐질환등의 합병증을 동반하는 경우가 많았다. 동일 기간에 의료비는 5.7배 이상이 증가하였고, 2015년 기준으로 전체 의료비의 약 0.8%를 차지하고 있다.[23] 더불어 병원을 정기적으로 방문하는 심방세동의 환자도 점점 증가하고 있다.[21,24]

유병률의 증가는 연령증가와 심방세동과 연관된 질환의 증가[25] 뿐만 아니라, 검진 증가로 인해 지금까지 발견하지 못했던 심방세동을 좀 더 잘 찾아내서 그럴 수 있다.[26-28]

많은 나라에서 일반 검진에 심전도가 포함되어있는데 우리나라는 아직 포함되지 않아서 빨리 포함시키는 것이 심방세동 환자의 조기 진단을 위하여 급선무라고 할 수 있다.

3.2 심방세동의 질환, 사망, 의료부담

심방세동은 여성에서 사망 위험도를 2배 정도 올리며, 남성의 경우 1.5배까지 올린다(표 3).[19,29,30] 뇌졸중에 의한 사망은 항응고제 사용으로 대부분 감소 될 수 있는 반면에 심부전, 급성심장사 등의 다른 심혈관계 사망의 경우 유지된다[31] 심방세동은 또한 심부전과 뇌졸중과 같은 질환 발생을 올리게 된다.[30,32,33]

허혈성 뇌졸중 환자의 20-30%는 심방세동과 연관되며,[27,34,35] 뇌 백질의 병변, 인지도 손상,[36-38] 삶의 질의 감

소,[39,40] 우울증이 흔하며,[41] 10~40%의 심방세동 환자는 매년 입원하게 된다.[42-44]

심방세동에 따른 입원비의 경우도 영국의 경우 약 1%에 이르며, 미국의 경우 2008년 60~260억달러에 육박한다.[45,46] 한국의 경우도 2015년 전체 입원 의료비의 0.8%가 심방세동과 연관되었다. 이러한 비용은 심방세동의 예방과 치료가 적절하고, 효과적이지 않으면 심각하게 증가할 것이다.

지난 10년간 우리나라에서 심방세동의 전체 사망률은 30% 감소, 심부전은 52% 감소한데 반하여 허혈성 뇌졸중은 9% 밖에 감소하지 않았다. 이러한 점은 뇌졸중 예방 치료를 좀더 적극적으로 해야 함을 보여준다.[22]

표 3. 심방세동과 연관된 심혈관계 질환 및 사망

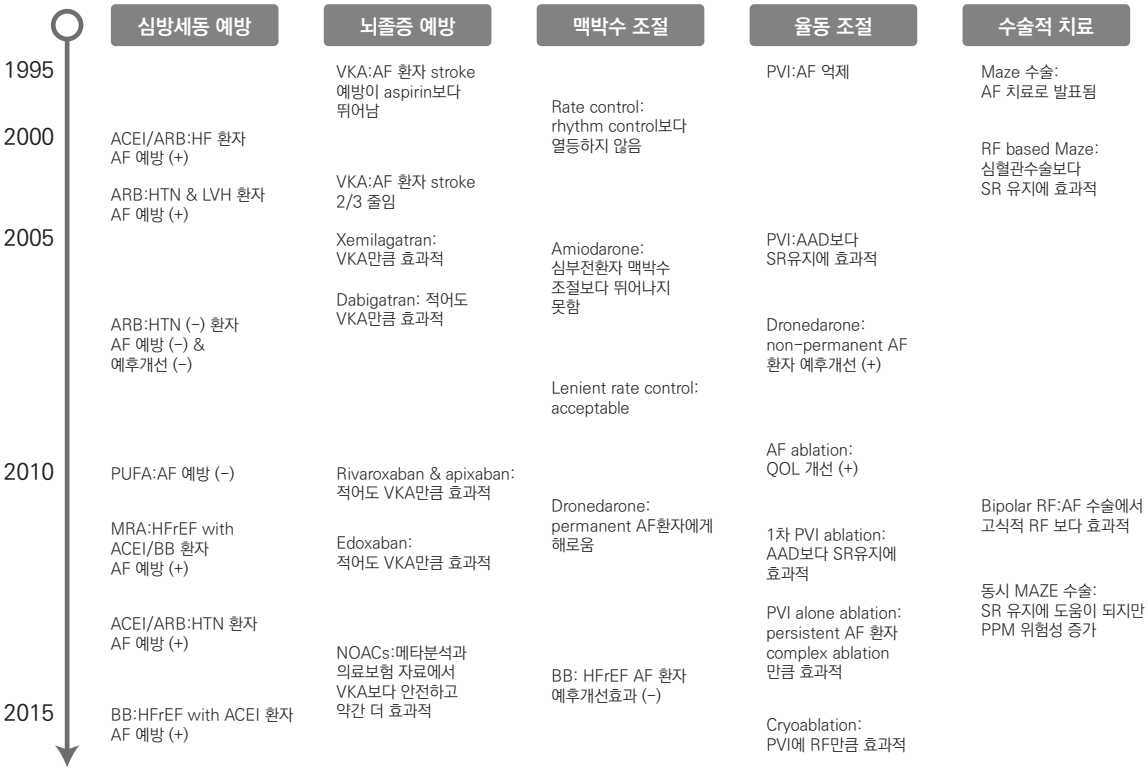
사건	심방세동과 연관
사망	사망률 증가, 특히 급사, 심부전 혹은 뇌졸중에 의한 심혈관계 사망률 증가
뇌졸중	전체 뇌졸중 중 20-30%는 심방세동 때문임. 점점 많은 뇌졸중 환자가 무증상 발작성 심방세동으로 진단됨.
입원	10-40%의 심방세동 환자가 매년 입원함.
삶의 질	심방세동 환자의 삶의 질은 다른 심혈관질환과 독립적으로 나빠짐.
좌심실 기능저하 및 심부전	좌심실 기능저하는 전체 심방세동 환자 중 20-30%에서 관찰됨. 심방세동은 많은 환자에서 좌심실 기능을 악화 시키는데 반하여, 일부에서는 장기간 심방세동에도 불구하고 완전히 좋은 좌심실 기능을 보임.
인지도 저하 및 혈관성 치매	인지도 저하 및 혈관성 치매는 항응고제 치료를 받는 심방세동에서도 발생할 수 있다. 뇌의 white matter의 손상은 심방세동 환자에서 훨씬 흔함.

3.3 심방세동 환자에서 근거중심의 치료가 예후에 미치는 영향

그림 1 은 심방세동 치료의 주요 이정표를 보여준다. 이러한 치료적 발전에도 불구하고 심방세동은 높은 이환율을 보인다. 비타민 K 길항제와 NOAC으로 시행하는 항응고치료는 심방세동 환자에서 뇌졸중과 사망률을 저명하게 줄여주었다.[47,48] 정상 동율동조절이나 심박수 조절 같은 중재는 심방세동과 관련된 증상을 개선하였고, 심기능 유지에 기여하였다. 그러나, 장기 사망률이나 이환율의 감소를 보여주지는 못했다.[49,50]

근래의 잘 구상된 무작위 임상시험에서 항응고치료를 하고 있는 심방세동 환자의 연간 뇌졸중 발생율은 1.5%이며, 사망률은 3%이다.[49] 실제 임상에서는 이 연간 사망률은 다를 수 있다.[51] 이 사망의 소수는 뇌졸중과 연관된 사망이고, 급사나 점진적으로 악화되는 심부전에 의한 사망은 훨씬 흔하다. 이러한 사실은 항응고치료를 넘어 더 많은 중재적 치료가 필요함을 강조한다.[52,53] 게다가 심방세동 환자의 입원율은 비교적 높은 편이고, 주로 심방세동의 관리를 위해 입원하게 되고, 그 외 심부전이나 심근경색, 그 외 심방세동 치료와 관련된 합병증 치료를 위해 입원한다.[43,54]

그림1. 심방세동 주요 치료의 발전 현황



3.4 성별

1. 심방세동 환자를 진단 및 치료할 때, 성별에 따른 차별 없이 환자에게 가장 효과적인 진단방법 및 치료방법을 제공해야 한다. (Class I, Level of evidence A)
2. 심방세동에 대한 전극도자절제술 또는 수술적절제술의 효과는 남자와 여자에서 동일하다. (Class IIa, Level of evidence C)

전 세계적으로 심방세동의 발생률과 유병률은 여성에서 더 낮다.[6] 그러나, 여성은 남성에 비해 평균수명이 길고, 심방세동의 유병율은 나이에 따라서 증가하기 때문에, 심방세동을 동반한 환자의 수는 여성이 더 많다.[55] 반면, 심방세동이 있는 여자 환자는 남자 환자에 비해 사망률이 조금 더 높다.[56,57] 여자 심방세동 환자는 남자 환자에 비해 뇌졸중의 발생 위험이 더 높다고 알려져 있다.[58,59] 여성 성별 이외에 다른 위험인자가 없는 경우에는 남녀의 뇌졸중 발생위험이 유사하나, 추가적인 위험인자가 있는 군에서는 여성이 남성보다 다소 높은 뇌졸중 발생률을 보인다.[32,58,60,61] 그러나, 이러한 결과들은 주로 서양의 데이터에 근거한 것이며, 최근의 한국인을 대상으로 한 분석에서는 여성 성별은 뇌졸중의 위험도를 높이지 않았다.[62] 최근의 치료 지침에서는 항응고 치료를 시행할 지 여부를 결정할 때는 여성 성별을 빼고 생각하는 것이 권장되고 있다.[1]

4. 치료에 영향을 미치는 병태생리학적, 유전적 요소

4.1 유전적 소인

1. 심방세동 진단적 목적의 공통유전자변이를 이용한 유전자 검사는 추천되지 않고 있다. (Class III, Level of evidence C).

특히 젊은 연령에 발생하는 심방세동은 동반된 심혈관계 질환과 무관하게 유전적 소인이 발생에 영향을 미칠 것으로 추정된다.[69,70] 일부 젊은 심방세동 환자들은 유전적 심근병증 또는 이온통로병증(channelopathy)과 연관된 유전자 돌연변이를 동반하는 경우가 있으나, 이러한 환자군은 매우 드물다. 반면 심방세동 환자의 1/3 정도에서 공통유전자변이들을 가지고 있는데, 심방세동 발생에 미치는 위험성은 상대적으로 적은 편으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 계속해서 전장유전체 연관성 분석 (Genome-wide Association study; GWAS) 을 통한 연구 결과가 발표되고 있으며, 현재까지 적어도 16개 이상의 공통유전자변이, 단일염기다형성 (sinle nucleotide polymorphism)이 일반인구집단에서 심방세동 발생의 위험성을 증가시키는 것으로 밝혀져 있다.[71-73]

그 중 가장 널리 알려져 있는 중요한 유전자변이들은 주로 유전자 4q25에 위치한 *paired-like homeodomain transcription factor 2 (Pitx2)* 근처에 위치하는데,[74,75] 이러한 유전자변이는 심방세동 발생 위험성을 7배까지도 올리는 것으로 알려져 있다.[75] 또한 심방세동 유전자변이는 심방세동의 합병증인 색전증 또는 허혈성뇌졸중의 발생과도 연관되어 있다.[74,76,77] 이러한 유전자변이들의 구체적인 기전은 아직까지 명확하게 밝혀지지는 않았으나, 심방의 활동전위 특성, 심방변성, 희귀유전자변이의 발현 등의 변화에 공통유전자변이들이 영향을 미쳐 심방세동 발생 위험도를 증가시키는 것으로 추정하고 있다.[78,79] 유전자 분석이 심방세동의 진단 및 치료, 더불어 향후 리듬 조절 또는 심박수 조절과 같은 심방세동 환자의 치료 방향을 결정하는데 사용될 수 가능성이 열려 있으나,[80] 아직까지는 심방세동 진단 및 치료 목적의 유전자 검사는 추천되지 않고 있다. 국외 뿐 아니라 최근에는 국내 에서도 유전자 변이와 심방세동의 발생,[81] 심방세동 전극도자 절제술 후 재발과의 연관성에 대한 연구 결과들이 보고 되고 있다.[82-84]

4.2 심방세동의 발생 기전

4.2.1 심방의 구조와 이온통로의 재형성

구조적인 심장 질환, 고혈압, 당뇨병과 같은 외부적인 스트레스 뿐만아니라, 심방세동 자체로도 느리지만 지속적으로 심방의 구조적 리모델링을 일으킨다. 섬유모세포의 활성화, 결합조직의 진행된 침착, 섬유화가 이런 변형의 지표들이다.[85-87] 또한 심방의 지질 침착, 염증성 세포의 침윤, 심근세포 비대/괴사와 아밀로이도시스증도 심방세동 환자에서 발견된다.[88-91] 구조적 리모델링은 근육 다발과 국소적인 전도 이질성 (heterogeneities) 사이에서 전기적인 해리를 유도하고 부정맥의 시작과 지속을 돕는다.[92,93] 많은 환자에서 심방세동의 발생 전에 구조적인 리모델링이 관찰된다.[85] 구조적인 리모델링이 비가역적일 수 있으므로 치료의 조기 시작이 도움이 될 것 같다.[94] 표 4는 심방세동과 관련된 심방 조직의 병리적인 변화와 이런 변화를 야기하는 임상적인 상태를 정리하였다.

심방의 기능 및 구조적 변화들과 특히 좌심방이 혈류 정체는 혈전이 잘 생기는 환경을 만들게 된다. 심지어 심방세동이 짧게 발생하여도 심방 심근의 손상과 심방 내피세포에서 혈전성 요인의 활성화됨과 동시에 혈소판과 염증성 세포의 활성화를 일으키고, 전체적인 혈전이 잘 생기는 상태를 만들게된다.[95,96] 응고 체계의 심방과 전신적인 활성화는 왜 짧은 기간의 심방세동이 장기적인 뇌경색 위험성을 유발하는 지를 부분적으로 설명할 수 있다.

표 4. 심방세동과 관련된 심방조직의 병리적 변화

병리학적 변화	변화를 일으키는 임상적인 상태	부정맥성 기전/기능적 변화	참고문헌
세포외 기질, 섬유모세포 기능과 지방 세포의 변화			
세포간 과 대체 섬유화	심방세동, 고혈압, 심부전, 판막성 심장 질환	전기적 해리, 전도 차단, 진행된 심방세동 복잡성	85, 86, 97,98
염증성 침윤		섬유전구성 반응들, 진행된 심방세동 복잡성	88, 99
비만성 침윤	비만	섬유전구성/염증전구성 반응들, 국소적인 전도 차단	89
아밀로이드 침착	고령, 심부전, 관상동맥 질환, 유정성 요인	전도 장애	90
이온 채널 변이			
이온 채널 리모델링	심방세동, 심방세동의유전적 소인	심방세동 주기 단축(심방 빈맥 때문이면), 심방세동 주기 연장(심부전 때문이면), 심방 재분극의 진행된 다양성	100-102
칼슘 관여 불안정성	심방세동, 심부전, 고혈압	이소성의 진행된 경향	103,104

Gap-junction 재배치	심방세동	전도 장애	105
심근세포 변이			
세포소멸과 괴사	관상동맥질환, 심부전	대체 섬유화를 유도할 수 있음	106
심근세포 비대	심방 확장, 심방세동	전도 장애를 악화시킴	91,107
내피세포 과 혈관성 변이			
미세혈관 변화	동맥경화증, 관상동맥과 말초 혈관질환, 심방세동	심방 허혈의 악화, 전기적 기능의 다양성, 구조적 리모델링	108
내피세포 리모델링		혈전 형성의 진행된 위험성	109,110
자율신경계의 변화			
교감신경계의 과분포	심부전, 고혈압	이소성의 진행된 경향	87,111

4.2.2 심방세동 발생의 전기생리학적 기전

심방세동은 심방 불응기와 심방세동 주기(cycle length)를 짧게 하는데 이는 대부분 칼슘이온의 하향조정과 칼륨이온의 상향조정으로 인한 것이다.[100,101] 이와 대조적으로 구조적인 심장 질환은 심방 불응기를 길게 하여 심방세동을 일으키는 다른 기전을 설명하고 있다.[102] 다양한 칼슘 이온에 관여하는 단백질의 과인산화(hyperphosphorylation)는 자발적인 칼슘 이온의 분비를 증가시키고 방아쇠적인 활성(triggered activity)을 유도하며 이소성 (ectopy)을 일으키고 심방세동을 유발한다.[103,104]

4.2.2.1 심방세동의 국소적인 시작과 유지 기전

Haissaguerre 등은 폐정맥의 이 심방세동을 유도하며 이 원인 부위의 절제술이 반복적인 심방세동을 억제할 수 있다고 보고하였다.[112] 초점 활동 (focal acitivity)의 기전이 방아쇠적인 활동성과 국소적인 회귀 모두에 관여할 수 있다.[113,114] 부정맥을 유도하는 빠르게 활성화된 부위에서의 조직화된 심방세동이 발작성 심방세동 환자에서 확인되었으나, 지속성 심방세동 환자에서는 분명하지 않다.[115-117]

4.2.2.2 심방세동의 기전: 다발성 wavelet 가설과 rotors

Moe와 Abildskov[118] 등은 세동의 기전으로 혼돈 상태인 심장 근육을 통해 전파되는 여러개의 독립적인 소파형(wavelet)의 지속적인 전달로 인하여 영구히 지속된다는 가설을 제시하였다. 이러한 파면이 임계수치 이하로 감소하지 않는 이상, 심방세동이 지속될 것이다. 많은 실험 및 임상 연구에서 다발성 wavelet 가설이 확인되었다.[119] 심방세동의 모든 국지적인 원인 (ectopic focus (이소성 초점), rotors 또는 다른 안정 회귀)은 근원에서 동떨어진 곳에 세동을 유지하는 전도를 일으키는데 이는 다수의 소파형으로 인하여 지속되는 심방세동의 전파와 구분이 어렵다. 두 현상 모두 심장내[120,121] 또는 체표[121] 심전도 기록에서 감지될 수 있는 'rotors'를 만들어낸다.

5. 심방 세동의 조기 진단

5.1 현성, 불현성 심방 세동

심방 세동의 진단은 심전도상 전형적인 심방 세동의 패턴 (명확히 구분할 수 있는 p파가 없으며 불규칙한 RR 간격)을 기록함으로써 이루어진다. 현재의 가이드라인을 만드는데 포함된 여러 연구들에서는 심전도로 기록된 심방 세동이 등록 조건이었다. 일반적으로는, 최소 30초 이상 지속되는 심방 세동이 진단적으로 의미가 있다. 심방 세동은 증상이 있을 수도 있고(현성), 없을 수도(불현성) 있다. 대다 수의 심방 세동 환자들은 현성 혹은 불현성 심방 세동의 에피소드들을 모두 보인다.[122-125]

미처 진단되지 않은 불현성 심방 세동은 흔하고[123,126], 이로 인해 심방세동을 처음으로 진단받은 환자에서 첫 증상이 허혈성 뇌졸중이나 사망에 이르는 경우도 있다.[127-129] 심전도의 즉각적인 기록은 효과적이며, 만성적인 형태를 가진 심방 세동에서도 비용 대비 경제적인 진단 방법이다. 발작성의, 저절로 종료되는 심방 세동의 에피소드를 발견하기 위한 기술은 급격하게 발전하고 있다. 진단되지 않은 심방 세동을 발견하는 데 있어 장기간의 심전도 모니터링(급성 뇌졸중 이후 72시간 혹은 그 이상)[35,130-132]이 도움이 된다는 연구들이 있다. 75세 이상 연령의 인구집단에서는 매일 짧게 심전도를 기록하는 것도 심방 세동 진단율을 높인다.[133] 현재 진행 중인 연구들을 통해 심방 세동의 조기 진단이 치료방향을 변경(e.g. 항응고 요법의 시작)시킬 수 있는지, 그리고 임상 경과를 호전시킬 수 있는 지를 알 수 있을 것이다.

심방 세동이 진단된 이후에 시행하는 심전도는 다음과 같은 내용을 알 수 있다.

(1) 증상의 변화나 새로운 증상의 유무와의 관련성
(2) 심방 세동의 진행 여부
(3) 약물 치료에 따른 심실 반응 변화
(4) 리듬 조절을 위한 항부정맥제 혹은 카테터 전극도자 절제술의 효과

5.2. 무증상 심방세동에 대한 선별검사

5.2.1 심전도를 이용한 심방세동의 선별검사

심부전증과 특히나 고령의 환자들에게서 심방세동의 미진단은 흔하다.[134] 특히나 65세 이상의 고연령의 인구집단에서 무증상 심방세동에 대한 기회적인 선별검사는 비용효율이 높은 것 같고[135], 다른 위험 요소가 있는 인구집단에서 단일 유도 심전도를 이용한 선별검사에서도 비슷한 효과를 보였다.[136,137] 고령 인구집단(평균 연령 64세)에 대한 선별검사는 단기간의 심전도 혹은 맥박 촉지 (불규칙적인 맥박을 가진 대상자에서는 심전도의 추가 검사)을 사용했을 때 122,571명의 대상자에서 만성 심방세동의 유병율이 2.3%라고 보고했다.[138] 새로 진단된 심방세동이 65세 이상의 대상자의 1.4%에서 관찰되었다는 점에서 선별검사를 해야 할 대상자 수는 70이라는 것을 의미한다. 이러한 소견은 위험요소가 있는 인구집단에서 체계적인 심방세동의 선별검사의 필요성을 제기한다.

5.2.2 발작성 심방세동에 대한 지속적인 모니터링

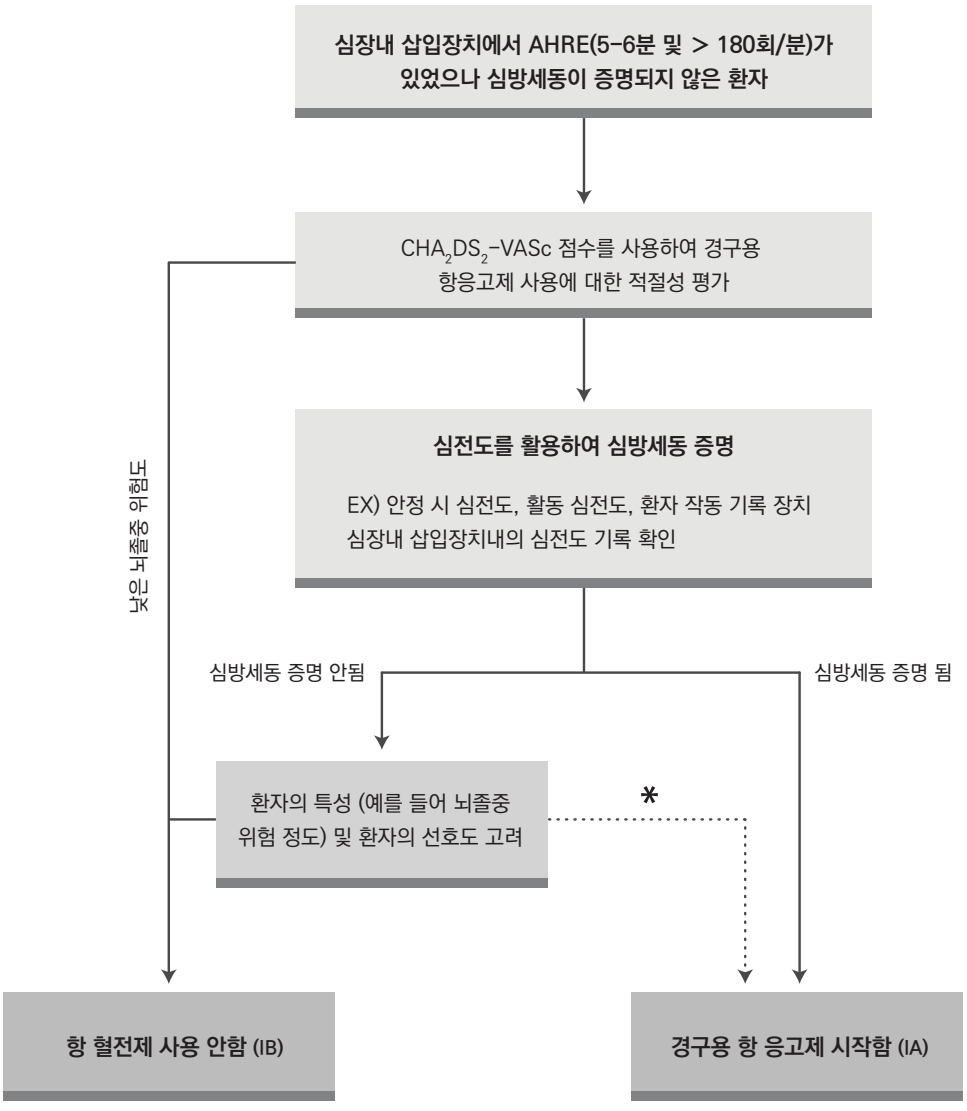
발작성 심방세동은 종종 진단을 하지 못할 수 있다.[123] 75세 이상의 스웨덴 인구집단에서 날마다 반복적인 심전도 기록은 무증상 심방세동의 진단율을 높였다.[123,139] 환자가 스스로 작동시키는 장치[140,141]와 피부 패치 기록계[142]를 이용한 지속적인 심전도 모니터링이 발작성 심방세동의 진단을 위해 검증 되었다.[143] 심전도 유도가 부착된 스마트폰 케이스[144], 스마트 시계[145,146], 그리고 심방세동을 진단할 수 있는 알고리즘을 지닌 혈압계와 같이 새로운 기술력에 의한 무증상 심방세동의 진단은 기존의 확립된 부정맥 진단방법에 비해 아직 정식적으로 평가되지는 않았다.[147]

5.2.3 심박동기와 심장 내 삽입 장치를 가진 심방세동 환자

심방 유도가 있는 삽입형 심박동기나 제세동기를 통해 지속적인 심방 리듬의 감시가 가능하다. 이를 활용하면 빠른 심방 에피소드 (atrial high rate episode: AHRE)를 확인할 수 있다. 연구에 포함된 인구 집단에서 위험인자의 포함 정도에 따라 이러한 AHRE는 심박동기를 가진 환자의 10-15%에서 확인된다.[148] AHRE는 심방세동 발생 위험(HR 5.56; 95% CI 3.78-8.17; $P<0.001$) 및 허혈성 뇌졸중 또는 전신 색전증의 위험(HR 2.49; 95% CI 1.28-4.85; $P=0.007$)을 높인다. AHRE 가 있었던 환자에서의 뇌졸중 발생 위험은 심방세동이 진단된 환자에서의 뇌졸중 발생 위험보다는 낮다.[149] 뇌졸중은 최근 30일이내에 AHRE가 관찰되지 않은 경우에도 종종 발생한다.[150-154] 따라서, AHRE가 심방 세동과 같은 치료가 필요하다는 것을 암시해 주는지는 불명확하고,[155] AHRE가 있었던 환자에서 경구용 항응고제의 유용성이 있을지 평가하는 임상연구가

현재 진행 중에 있다 (ARTESiA; Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation, NOAH-AFNET 6; Non vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episode). 심박동기나 다른 심장 내 삽입 장치를 가진 환자의 경우 AHRE에 대한 주기적인 확인이 필요하고 AHRE가 있었다면 심전도를 통한 감시 등 뇌졸중이나 심방세동의 위험요인에 대한 추가 평가가 필요하다 (그림 2).[156]

그림 2. 심장내 삽입 장치에 의한 발견된 AHRE에 대한 조치. 3rd AFNET/EHRA 에서 인용.[156]



* 드물게 심방 세동이 증명되지 않더라고 AHRE가 있었던 환자의 경우 경구용 항응고제 사용을 고려할 수 있다. 이 경우 환자와 이에 대한 이득과 위험에 대해 충분한 토의가 필요하다.

5.2.4 뇌졸중 환자에서 심방 세동의 증명

뇌졸중 환자에서 심방 세동이 증명되는 빈도는 감시 시각, 지속 시간 및 방법에 따라 다양하였다. 이전 연구에서 연속적이고 체계적인 심전도 감시를 통해 24% (95% CI 17-31)에서 심방 세동을 증명하였고[157] 다른 메타 분석에서는 11.5% (95% CI 8.9-14.3)에서 심방 세동을 증명하였다.[158] 뇌졸중 환자에서 심방 세동의 증명의 빈도는 6.2% (95% CI 4.4-8.3)으로 드물지 않으나[159] 원인 불명의 뇌졸중 환자에서 삽입형 심전도 기록기를 활용하거나 수주에 걸쳐 심전도 감시를 통하면 그 진단 빈도가 더 증가하였다.[28,159,160] 여기서 원인 불명의 뇌졸중이란 광범위한 조사에도 불구하고 그 원인을 밝히지 못한 뇌졸중으로 정의된다.[161] 좀 더 광범위한 정의는 분명하지 않은 요인에 의한 색전성 뇌졸중이다.[162] 몇몇 연구들에서 고혈압이나 경동맥 협착 같은 뇌졸중에 대한 다른 임상 위험 요인을 이미 가지고 있는 환자에서도 심방 세동이 발견되었다.[163,164] 따라서, 아직 심방 세동의 진단이 되지 않은 모든 허혈성 뇌졸중 회복 환자에서 긴 심전도 감시는 합당해 보인다.

5.3 심방 조동의 심전도를 통한 진단

협부 의존성 심방 조동은 특징적인 심전도 모양과 심실 박동수를 보인다.[165] 심방 조동의 유병율은 심방 세동 유병율의 10%미만이다.[166] 심방 조동은 종종 나중에 심방세동으로 진행되거나 이와 동반되기도 한다.[167] 전형적인 협부 의존성 심방 조동의 경우 하부 유도인 II, III, aVF 유도에서 톱니모양의 파형이 나타나는데 파형과 파형 사이에 등전위선이 없는 것이 특징이다. 심실 박동수는 다양하게 관찰될 수 있는데 대개 2:1에서 4:1의 방실 전도가 흔하나 드물게 1:1 방실전도가 나타나기도 한다. 2:1 방실 전도 심방 조동의 경우 심방의 조동파와 T파가 겹쳐지기 때문에 심방 조동 모양을 구부하기 어려워 다른 종류의 상심실성 빈맥과 구별이 어려운 경우가 있다. 이런 경우 부교감 신경 자극이나 아데노신을 사용하면 심방 조동파를 확인하는데 도움이 된다. 이러한 심방 조동에 대한 치료는 이후 12.7.에 기술되어 있다. 그 외 좌심방 또는 우심방 대회귀성 심방 빈맥은 심방 세동에 대한 도자 절제술 혹은 개심 수술 후에 주로 관찰된다.[165]

6. 심방 세동의 분류

6.1 심방세동의 유형

심방 세동은 대개 짧고, 드문 양상에서 점차 길고, 잦은 양상으로 진행한다. 시간이 지남에 따라 많은 환자들이 지속적인 형태의 심방 세동으로 진행한다. 드물게 발작적인 심방 세동 형태가 수 십 년간 유지되기도 한다 (심방 세동 환자의 2-3%).[168] 발작성 심방 세동의 재발은 무작위로 일어나는 것이 아니고, 군집화 되어 일어난다.[169] 심방 세동은 또한 지속성에서 발작성으로 변할 수도 있다. 증상이 있는 심방 세동 환자에서 무증상의 심방 세동 재발도 흔하다.[123]

표 5. 심방세동의 유형

심방세동의 유형	정의
처음으로 진단된 심방 세동	부정맥의 지속기간이나 심방 세동 관련 증상의 유무 및 경중에 상관없이, 이전에는 한 번도 진단된 바 없는 심방 세동
발작성 심방 세동	대부분 48시간 이내에 자발 종료됨. 일부에서는 7일까지 지속되기도 함. 7일 이내에 심율동전환되어 동율동으로 회복이 되는 경우.
지속성 심방 세동	7일 이상 지속되는 심방 세동. 7일 이상 지속되던 심방 세동이 직류 심율동전환이나 약물로 심율동전환되어 동율동으로 회복한 경우도 포함.
장기간의 지속성 심방 세동	일 년 이상 지속되는 심방세동으로 심율동전환 치료를 하기로 한 경우
영구적 심방 세동	환자와 의료진이 심방세동을 받아들이고 심율동전환을 고려하지 않는 경우. 만약 심율동전환을 고려한다면 다시 '장기간의 지속성 심방 세동으로 분류.

발현 양상, 지속 기간, 심방 세동의 자발적 종료 여부에 따라 심방 세동은 다음과 같은 다섯 가지로 분류된다: 처음으로 진단된 심방 세동, 발작성 심방 세동, 지속성 심방 세동, 장기간의 지속성 심방 세동, 영구적 심방 세동 (표 5). 만약 환자가 발작성과 지속성 심방 세동을 모두 가지고 있다면 보다 많은 경우의 분류에 속하게 된다. 장시간 심전도 모니터링으로 측정된 심방 세동의 burden은 임상적으로 분류한 심방세동 유형

과 잘 맞지 않는다.[170] 장기간의 지속성 심방 세동과 장기간의 발작성 심방 세동 환자에서 치료에 대한 반응에 대해서는 알고 있는 바가 적다. 이러한 부정확함에도 불구하고, 발작성과 지속성 심방 세동의 구분은 많은 연구에서 사용되고 있고 따라서 아직까지 몇몇 권고안에서 기본이 되고 있다.

심방 세동의 burden이 뇌경색의 위험도와 관련이 있고[53,128,171], 동율동유지를 위한 치료의 반응 정도를 바꿀 수 있다는 것이 몇몇 연구에서 제시되었으나[49,172] 이것에 대한 증거는 미약하다. 따라서, 심방 세동의 burden이 적절하다고 여겨지는 치료에 대한 유용성을 결정하는 주된 인자가 되어서는 안된다.

6.2 부정맥의 여러 가지 원인을 반영한 심방 세동의 분류

심방 세동의 발생 위험은 여러 가지 생리학적 그리고 질환의 상태에서 증가하며, 따라서 'lone AF'라 불리던 용어는 잘못된 개념이며 사용이 지양되어야 한다.[173] 심방 세동의 유형이 비슷할 지라도 환자들 마다 심방 세동의 기전은 상당히 다양하다.[174] (표 6) 이는 심방 세동을 기저 유발 원인에 따라 분류하여 치료 방향을 제시할 수 있음을 의미한다. 예를 들자면 당뇨와 비만[175] 같은 심장과 전신의 합병증 조절이나 생활 습관 교정 (운동 정도, 흡연, 음주[176,177]), 심장 remodeling의 지표 (섬유화[178-180] 혹은 심방 세동의 복잡성을 나타내는 심전도적 지표들) 또는 유전적인 요인의 교정 같은 것들이다. 표 6은 이런 지표를 반영한 전문가들에 의한 분류이다.[1,49,123] 하지만, 이의 임상적 사용을 뒷받침할 근거가 많지 않다. 심방 세동의 정확한 분류를 위해서는 주된 유발 요인을 밝히는 체계적인 연구가 필요하다.[181]

표6. 심방 세동의 임상유형

심방 세동 유형	임상발현	가능한 병태생리학적 요인
구조적 심장 질환에 의한 심방 세동	좌심실 수축기 혹은 이완기 장애를 가진 경우, 심실 비대를 동반한 장기간의 고혈압의 병력, 혹은 다른 구조적 심장 질환이 있는 환자에서의 심방 세동. 이러한 환자에서 심방 세동의 발생은 입원의 흔한 요인이며, 나쁜 예후의 예측인자.	심방 압력의 증가와 심방의 구조적 remodelling과 더불어 교감신경과 레닌 안지오텐신계의 활성화
국소적 심방 세동	반복적인 심방 빈맥과 짧고 잦은 발작성 심방세동의 에피소드를 가진 환자들. 많은 경우에서 심방 파가 거칠어 구별되고 심방 조기수축이나 혹은 심방 빈맥이 심방 세동으로 악화되는 양상을 가진 증상이 더 심하고 젊은 환자들.	대부분의 경우 폐정맥에서 기원하는 국소적인 trigger. 한 가지 혹은 몇 개의 회귀성 driver로 인한 심방 세동도 이런 분류로 여겨진다.

다 유전자 관련 심방 세동 (polygenic AF)	조기 발생 심방 세동과 관련된 흔한 유전자 변이를 가진 환자에서의 심방 세동.	현재 연구 중이며 몇 가지 유전자 변이는 치료 효과에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다.
수술 후 심방 세동	수술 전에는 동율동이며 이전 심방 세동의 병력이 없는 환자에서 전형적으로 심장관련 수술 혹은 주요 수술 후 새로 발생된 심방 세동 (대개 자발적 종료).	염증, 심방의 oxidative stress, 높은 교감신경 활성도, 전해질 변화, 체액량 과다 등의 급성 요인이 이전에 존재했던 기질과 작용하는 것으로 추정된다.
승모판협착이나 인공 심장판막환자의 심방 세동	승모판 협착이 있거나, 승모판 수술을 받은 후, 그리고 일부 다른 판막 질환이 있는 환자에서의 심방 세동	심방 압력(협착)과 심방 용적(역류)에 따른 과부하가 심방의 확장과 심방 구조 remodelling의 주요 인자이다.
운동 선수에서의 심방 세동	운동 기간과 강도와 연관되며, 대부분 발작성이다.	부교감신경 활성도와 심방 용적의 증가
단일 유전자 관련 심방 세동 (monogenic AF)	채널병증을 포함한 유전성 심근병증을 가진 환자에서의 심방 세동	급사와 관련된 부정맥 유발 기전이 심방세동을 유발 하는 것으로 생각된다.

6.3. 심방 세동 증상에 대한 부담

심방 세동 환자는 건강한 성인들보다 훨씬 삶의 질이 저하된다. 환자들이 느끼는 증상은 매우 다양하여 피로감, 두근거림, 호흡곤란, 흉부 불편감, 수면 장애와 정신적인 스트레스도 경험하게 된다.[40,182-185] 약물치료 혹은 전극도자절제술을 통해 삶의 질이 향상된다는 보고는 있지만,[186-190] 이러한 치료가 삶의 질에 미치는 영향을 비교 분석한 연구는 부족하다.[40,191] 또한 심방 세동 환자에서 삶의 질을 평가하는 다양한 지표가 있지만 그 지표들을 비교 연구한 데이터가 부족하여 삶의 질 평가에 제한이 따른다.[192-196] 유럽 부정맥 학회에서는 심방 세동 환자의 증상 정도의 평가를 위하여 "EHRA symptom scale"을 사용하도록 제안한다.[197] 캐나다에서 사용되는 유사한 증상 지표 (the Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale)도 있다.[198] EHRA 증상 지표는 다양한 연구에서 그 유용성이 확인된 바 있다.[44,199-202] EHRA 증상 지표는 2014년에 약간 수정되어 class2가 경증(2a)과 중등도(2b)로 나누어졌다.[201] 이 연구에서 증상 2b에 해당하는 경우 리듬 조절이 유용할 수 있음이 증명되었기 때문에, 이 수정된 EHRA 지표는 개별 환자에서 심방세동 치료법을 결정할 수 있는 하나의 독립적인 지표로 사용될 가능성이 있겠다.[201] 연구에 따르면 25-40%의 심방 세동 환자들은 무증상이거나 거의 증상이 없는 반면 15-30%의 환자들은 매우 심각하거나 활동이 불가능한 수준의 증상을 호소한다.[200,203] 이러한 수정된 EHRA 증상 지표를 증상에 따른 치료 방향 설정과 환자 증상 추적에 사용하여야 하겠다.

표 7. Modified European Heart Rhythm Association symptom scale

수정된 EHRA score	증상	
1	없음	심방세동 증상이 전혀 없음
2a	경증 (mild)	심방세동 증상이 있으나 일상생활에 지장을 받지는 않음
2b	중등도 (moderate)	심방세동 증상이 있고 일상생활에 지장을 받지는 않으나, 환자가 증상으로 인한 불편감을 호소함
3	심각 (severe)	심방세동 증상이 있고 일상생활에 지장을 받음
4	활동 불가 (Disabling)	심방세동 증상으로 인해 일상생활이 불가능함

7. 심방세동 위험인자와 동반된 심혈관계 질환의 발견과 관리

많은 심혈관계 질환 및 동반된 상태들이 심방세동 발생 위험을 증가시키고, 심방세동의 합병증과 재발에 관련이 있다. 이러한 상태를 찾고 예방 및 치료하는 것은 심방세동을 예방하고 질병에 의한 부담을 줄이는데 중요하다.[204,205]

7.1 심부전

많은 환자에서 심부전과 심방세동은 함께 발생한다.[206-208] 공통된 위험인자와 병태생리로 연결되어 있기 때문이다.[209] 심부전과 심방세동은 심장 구조의 리모델링, 신경호르몬 메커니즘의 활성화 그리고 심박수와 연관된 좌심실 기능 부전과 같은 기전을 통해 서로를 야기하거나 악화시키기도 한다. 심부전이 있는 심방세동 환자들은 좌심실 수축기능이 유지되든지 (좌심실 박출률 ≥50%) 그렇지 않든지 (좌심실 박출률 <40%)[210,211] 에 관계없이 모두 증상이 더 심하고 사망률도 더 증가한다.[26,212] 최근 유럽심장학회 심부전 가이드라인에 따르면[213] 좌심실 박출률이 40-49%인 환자를 "박출률 경계 심부전 (heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF; LVEF 40-49%)"으로 새롭게 정의하였으나 심방세동 환자에서의 데이터는 부족한 실정이다. 합병증을 예방하고 생활의 질을 좋게 유지하는 것은 좌심실 박출률과 상관없이 모든 심부전이 있는 심방세동 환자의 치료 목표이다.[214] 심방세동의 일반적인 치료 방법은 심부전 여부에 따라 차이는 없지만 몇 가지 주목해야할 점이 있다. 중요한 점은, 예후를 개선하는 것으로 증명된 유일한 치료는 항응고 치료이고, 환자의 위험도에 따른 적합한 항응고제가 처방되어야 한다.

7.1.1 박출률 저하 심부전 (HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction)이 동반된 심방세동 환자

항응고치료에 더해서, 가이드라인에 따른 표준적인 심부전 치료가 선행되어야 한다.[213] 이는 안지오텐신 전환효소 억제제 (angiotension converting enzyme inhibitor [ACEi]) 나 안지오텐신 수용체 차단제 (angiotension II receptor blocker [ARB]), 광물코르티코이드 수용체 길항제 (mineralocorticoid receptor

antagonist), 삽입형 심장충격기, 심장재동기화치료를 포함하며[209] 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제 복용에도 증상이 지속되는 환자에서의 안지오텐신 수용체 네프릴라이신 억제제 (neprilysin inhibitor) 사용 모두를 포함한다.[215]

심박수 조절에 대해 간단히 요약하면 베타 차단제와 디곡신이 박출률 저하 심부전에서 적절하며 베라파밀과 딜티아젬은 심근 수축력 저하 작용이 있어 선호되지 않는다. 베타 차단제는 보통 임상적으로 안정적인 박출률 저하 심부전에서 첫번째 치료 선택지이지만 메타 분석에서는 위약군에 비해 사망률의 개선을 보여주지는 못했다.[31] 디곡신은 임상에서 흔히 처방되지만 심방 세동 환자에서 직접적인 비교 임상연구가 시행된 적이 없다. 관찰 연구들의 메타 연구에서 디곡신은 심부전이 있는 심방세동 환자에서 사망률 개선에 중립적인 결과를 보였다.[216] 그러므로 박출률 저하 심부전이 있는 심방세동 환자에서의 심박수 조절은 환자의 증상과 특성에 맞추어야 한다; 급성 심부전 악화의 경우 베타 차단제 시작을 미뤄야 하며 신부전이 동반된 환자에서는 디곡신 부작용에 유의해야 한다.

박출률 저하 심부전가 있고 증상이 심한 심방세동 환자의 경우 심박수 조절에 추가로 동율동 전환이 필요할 수 있다. 빠른 심박수로 박출률 저하 심부전가 발생한 환자의 경우 동율동 (sinus rhythm) 전환이 선호된다.[190,217-219] 빈맥으로 인한 심근병증의 진단은 애매할 수 있어 동율동 전환 후 치료 반응으로 진단되는 경우도 있다.[220] 전극도자 절제술은 유용할 수 있으나 최근까지 데이터가 부족했던 실정이나[190,217-219] 최근 새로운 연구 결과가 업데이트 되었다.

7.1.2 박출률 보전 심부전 (HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction)이 동반된 심방세동 환자

박출률 보전 심부전의 진단은 쉽지 않다. 이런 환자에서의 증상은 심방세동이 원인인지 심부전이 원인인지 규명하기 어렵기 때문이다. 심장 동율동 전환으로 감별해 볼 수 있겠으나 이러한 질병상태와 예후를 개선시킬 수 있는 특이적인 치료는 현재 부족한 실정이다. 심장 초음파 검사에서 보이는 좌심실 비후 및 이완기 기능 부전이 증상이 있는 심방세동 환자에서 박출률 보전 심부전이 동반되어 있는지 감별하는데 도움을 준다. 조직 도플러 검사에서 감소된 조기 이완기 심근 속도(e')는 좌심실 이완 장애를 반영하며 E/e'은 침습적으로 측정한 좌심실 충만압과 밀접한 연관성이 있다.[221-225] 나트륨이뇨펩타이드 (natriuretic peptide) 수치 또한 박출률 보전 심부전을 진단하는데 도움을 주지만[213] 이 수치는 심방세동 환자에서 증가되어 있고, 적절한 진단적 기준에 대해서는 연구가 필요하다.[226] 심방세동과 박출률 보전 심부전이 함께 있는 환자의 경우, 고혈압이나 심근 허혈 등 동반된 상태를 확인할 필요가 있으며 체액 평형을 조절하는 것이 주된 치료이다.

7.1.3 경계성 좌심실 구혈율 심부전 (HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction)이 동반된 심방세동 환자

경계성 좌심실 구혈율 심부전은 비교적 최근에 정립된 개념으로 심부전의 증상과 징후가 있고, 좌심실구혈율이 40-49%이고, 나트륨이뇨펩티드가 증가되어 있으며, 좌심실 비대, 좌심방 확장, 및 이완기 기능장애가 동반되어 있을 경우를 의미한다.[22] 그러나, 심방세동 환자의 경우 심부전 유무와 상관없이 나트륨이뇨펩티드가 상승해 있고 좌심방 확장이 흔히 동반되기 때문에 진단하기가 더욱 어렵다. 심방세동 자체가 좌심실 수축 기능을 저하시키고 심박동 주기도 가변적이기 때문에 좌심실구혈율 역시 가변적이고 평가하기 어렵다. 경계성 좌심실구혈율 심부전이 동반된 심방세동 환자의 특이 치료 지침이 마련되기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

7.1.4 심부전 환자에서의 심방세동 예방

대규모 무작위 대조 연구들의 후향적 분석에 따르면 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제는 심방세동의 발생 예방에 효과가 있다.[38-40] 그러나 안지오텐신 전환효소 억제제/안지오텐신 수용체 차단제에 의한 심방세동 발생 감소 효과는 박출률 보존 심부전 환자에서는 보다 덜 명확하며,[227] 심부전이 없는 환자들에서는 관찰되지 않는다.[228-230] 네프릴라이신 억제제 역시 앞서 언급한 두 약제의 결과와 큰 차이는 없는 것으로 보고 되고 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제/안지오텐신 수용체 차단제로 치료 중인 좌심실 구혈율 저하 심부전 환자에서 베타 차단제 치료는 심방세동 발생을 33% 감소시키는 것으로 알려졌고, 이는 동율동의 좌심실 구혈율 저하 심부전 환자에서 베타차단제 치료의 중요성을 재차 강조하게 되는 결과라 할 수 있다.[25] 광물코르티코이드 수용체 길항제인 Eplerenone 역시 좌심실 구혈율 35% 이하의, NYHA Class II인 환자들에서 안지오텐신 전환효소 억제제/안지오텐신 수용체 차단제 및 베타차단제에 추가되었을 경우 심방세동 발생을 감소시킨다는 보고가 있다.[45]

7.1.5 심부전 환자들에게서 심방세동의 고주파 전극도자 절제술 효과

심부전이 있는 심방세동 환자에서의 고주파 전극도자 절제술 권고

1. 심부전의 증상이 있고 좌심실 기능이 35% 이하로 감소된 심방세동 환자들에게 적절한 심부전에 대한 약물치료와 더불어 항부정맥 약물치료로도 동율동의 유지가 되지 않는 경우는 고주파 전극도자 절제술을 고려할 수 있다. **(Class I, Level of evidence B)**

최근까지 심방세동을 동반한 심부전 환자들에게 약물치료를 이용한 리듬 조절이 맥박 조절보다 우월한 결과를 보였던 연구는 없다.[46-49] 그러나 고주파 전극도자 절제술을 이용한 심방세동의 치료는 약물치료 대비 좋은 결과를 보인 연구들이 있다. 2016년에 발표된 AATAC연구에서 심방세동의 고주파 전극도자 절제술은 좌심실 기능이상이 동반되어 있는 심방세동 환자들에게서 아미오다론 (amiodarone) 을 이용한 약물치료보다 정상 동율동을 더 잘 유지하였고, 좌심실의 구축률을 향상시켰으며, 사망률과 심부전으로 인한 입원률을 의미있게 줄인 바 있다.[50] 최근 심방세동을 동반한 선별된 심부전 (좌심실 구축률이 35% 이하) 환자들을 대상으로 진행된 CASTLE-AF 연구에서 고주파 전극도자 절제술을 시행한 그룹은 약물치료 그룹 (리듬조절 혹은 맥박수 조절)에 비해 전체 사망 위험이 47% 낮았고, 심혈관계 사망 위험은 51% 낮았다.[51] 그러나 3,013명의 대상 환자 중에 363 명의 환자만을 선별하여 진행된 연구이며 이를 모든 심부전 환자들에게 적용하기에는 무리가 있다. 따라서 이에 대한 여러 후속연구가 필요한 실정이다.

7.2 고혈압

심방세동 환자에서의 약제 (안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제) 사용 권고

1. 좌심실 구축률이 감소된 심부전 환자에서 심방세동의 발생의 일차적 예방을 위해 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 고려해야 한다 (Class IIa, Level of evidence B)
2. 고혈압 환자에서 심방세동 발생의 일차적 예방을 위해 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 고려할 수 있다. (Class IIb, Level of evidence B)
3. 심혈관계 질환이 없는 환자에서 심방세동 발생의 일차적 예방을 위한 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제의 사용은 권고되지 않는다. (Class III, Level of evidence B)

고혈압은 심방세동 환자에서 뇌졸중의 위험인자로 잘 알려져 있다.[52,53] 조절되지 않는 높은 혈압은 뇌졸중 및 출혈을 증가시킬 뿐 아니라 심방세동의 재발 위험도를 높일 수 있으므로, 적절한 혈압 조절은 심방세동 환자의 관리에 있어 핵심적인 부분을 차지한다고 할 수 있겠다.[54] 레닌-안지오텐신-알도스테론 체계의 억제가 심장의 구조적 재구도화 (remodeling) 와 심방세동의 재발을 예방할 수 있는 것으로 알려져 있으며,[38,55] 최근의 대규모 인구집단을 대상으로 한 연구에서는 항고혈압약물 중에서 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제가 심방세동 발생을 예방하는 효과가 있었다는 보고가 있다.[56] 추가 분석에서는 이러한 약물들이 특히 심부전이나 좌심실 비대가 있는 환자군에서 심방세동 발생율을 낮추는 것으로 확인되었다.[40,57] 그러나 심부전 또는 좌심실 비대가 없는 환자군에서는 안지오텐신 II 수용체 길항제가 심방세동의 발생이나 재발을 위약군에 비해 유의하게 감소시키지는 못하였다는 연구들이 있어 해석에 유의가 필요

하다.[42,43] 최근에 발표되었던 SPRINT 연구 및 2017년 미국 고혈압 진료 지침에서는 중증도 이상의 위험도를 가진 환자군에서는 엄격한 혈압 조절을 권장하고 있다.[58,59] 그러나 심방세동 환자의 혈압 목표에 대한 언급은 어느 연구 및 권고안에도 없는 상태로, 심방세동 환자에서 적절한 혈압 목표 설정에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠다.

7.3 판막성 심장질환

판막성 심장질환이 있는 심방세동 환자에서의 권고

1. 중등도 승모판 역류가 있고 좌심실 수축기능이 보전된 새로 발생한 심방세동 환자에서는 증상이없다 하더라도 조기에 승모판막 수술 (특히 판막 재건술이 가능할 경우)을 고려해야한다 (Class IIa, Level of evidence C)
2. 증상이 없는 중등도 승모판 협착 환자 중 판막 구조가 적절하고 새로 발생한 심방세동이 있을 경우 승모판 절개술을 고려해야한다. (Class IIa, Level of evidence C)

판막성 심질환은 심방세동의 발생과 큰 연관이 있다.[60] 대략적으로 30%의 심방세동 환자가 판막성 심질환을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며, 주로 심장초음파 검사로 확인된다.[61-64] 심방세동은 중증도의 판막성 심질환을 가진 환자의 예후를 악화시키는 것으로 알려져 있으며,[65] 대동맥 판막 또는 승모판막 수술이나 경피적 중재술의 예후와도 큰 연관이 있는 것으로 보고된다.[66-71] 판막성 심질환은 심방세동 환자의 혈전 생성 및 색전 위험도, 그에 따른 뇌졸중 위험도를 증가시킨다.[72] 때로는 판막성 심질환에서 발생하는 심방세동이 판막성 심질환 자체가 진행되는 것을 알려주는 표지자로 인식되어, 심방세동의 발생 자체가 판막 성형술이나 치환술을 진행하는 적응증이 되기도 한다.[73]

전통적으로 심방세동은 '판막성' 과 '비판막성' 심방세동으로 구분되어 왔다.[74] 권고안, 연구들에 따라 조금씩 다른 정의가 사용되고 있기는 하나, 일반적으로 '판막성' 심방세동은 기계판막을 가지고 있는 경우와 류마티스성 판막질환 (주로 승모판 협착증)을 가진 경우를 칭한다. 승모판 협착증이 심방세동의 혈전 색전증 및 뇌졸중 위험도를 증가시킨다는 사실은 잘 알려져 있으나,[72,75,76] 그 외의 다른 판막성 심질환 (즉, 승모판 역류증, 대동맥판막 협착증이나 역류증 등) 등이 심방세동의 뇌졸중 위험도에 영향을 준다는 증거는 현재까지 명확하지 않다.[77]

7.4 당뇨

당뇨병과 심방세동은 다른 위험 요인들 과의 관련성 때문에 종종 공존한다.[78-84] 당뇨병은 심방세동의 다른 합병증들과 뇌졸중의 위험인자이다.[85] 심방세동 환자에서 당뇨병이 오래 지속될 수록 경구용 항응고제 관련 출혈의 위험이 높아지는 않지만, 혈전 색전증의 위험은 높아지는 것으로 보인다.[86] 불행히도 집중적인 혈당 조절이 심방세동의 새로운 발생률에 영향을 주지는 않았다.[85] 반면에 메포민 치료는 당뇨병 환자의 장기간 심방세동 위험률을 줄이는 것과 관련성이 있으며,[87] 장기간 뇌졸중 위험을 낮춘다고 알려져 있다.[88] 질병의 중증도를 측정하는 당뇨 망막 병증은 항응고 치료를 받는 환자들의 안구 출혈 위험을 증가시키지는 않는다.[89]

7.5 비만과 체중감소

심방세동이 있는 비만 환자를 위한 권고

1. 다른 위험요소와 함께 체중 조절은 (비만 환자에게서 체중 감량) 심방세동의 발생 정도 (burden)와 증상 완화를 위해 고려되어야 한다 (Class IIa, Level of evidence B).

7.5.1 위험요인으로서의 비만

비만은 체질량지수(BMI)에 따라 점진적으로 심방세동의 위험을 증가시킨다.[231-234] 비만환자에서는 좌심실 이완기 기능장애, 증가된 교감신경 활동 및 염증반응, 그리고 심방의 지방축적 등이 관찰될 수 있다.[235-237] 또한 비만은 심방세동 환자에서 허혈성 뇌졸중, 혈전 색전증과 사망의 위험요소가 될 수 있다.[238] 국내 연구에서는 비만이 심방세동의 지연성 재발에 관계한다는 연구와 서구인에 비해 상대적으로 체질량지수가 작은 아시아인에서는 복부 비만 자체도 새로운 심방세동 발생에 관계한다는 보고가 있다.[239,240]

7.5.2 심방세동이 있는 비만환자에서의 체중감소

다른 심혈관 위험요소들의 관리 이외에도 집중적인 체중감량(10-15kg 체중 감량 범위 내)은 일반적인 관리에 비해 심방세동의 재발을 감소시키고 증상을 경감시켰다.[204,205,241] 심폐운동의 향상은 비만한 심방세동 환자에서 심방세동의 양(burden)을 좀 더 줄일 수 있다.[242] 이 연구 결과들은 좀 더 대규모 연구에서 확인이 되어야 하지만, 비만한 심방세동 환자에서의 체중감량이 긍정적 효과가 있을 수 있음을 뒷받침한다.

7.5.3 비만 환자에서 전극 도자 절제술

비만이 심방세동에 대한 전극도자 절제술 후 심방세동의 재발률 증가와 관련이 있다는 보고가 있으며[243-246], 이는 폐쇄성 수면 무호흡증이 주요한 교란변수로 작용한 영향으로 볼 수 있다. 또한 비만은 심방세동에 대한 전극도자 절제술시 발생하는 누적 방사선량의 증가와 관련 있고[247] 시술 관련 합병증 발생률의 증가와도 관련이 있다는 보고도 있다.[248] 하지만 비만과 관련한 합병증 증가는 체질량 지수가 40이상인 심한 고도비만이 동반된 환자에 국한 되었으며[248] 많은 연구에서 비만이 직접적으로 심방세동 전극도자 절제술의 심각한 합병증(사망, 뇌졸중, 심장 눌림증) 증가와 관련이 없었기 때문에[247,249-251] 중등도 및 그 이하의 비만 환자에서 시술 안정성은 크게 차이가 없는 것으로 보인다. 또한 비만인 환자에서 실시한 전극도자 절제술의 결과, 삶의 질 향상 측면에서 비만하지 않은 환자의 결과와 비교해 열등 하지 않았기 때문에[249] 심방세동의 전극도자 절제술은 필요한 경우라면 비만 환자에서도 적극적으로 시행되어야 한다. 또한 전극도자 절제술을 시행한 환자에서 체중감량을 포함한 다각적인 심혈관 위험인자 관리가 전극도자 절제술 후 심방세동 재발을 의미 있게 낮추었다고 보고하였고[204] 체중감량이 심방세동 발생빈도를 낮출 수 있기 때문에, 심방세동에 대한 전극도자 절제술을 시행 받은 비만 환자에서는 체중감량을 위해 적극적인 생활습관 개선도 함께 이루어져야 하겠다.

7.6 만성 폐쇄성 폐질환, 수면 무호흡 및 호흡기 질환

만성 폐쇄성 폐질환, 수면 무호흡 및 호흡기 질환이 있는 환자에서의 권고

1. 급성 호흡기 질환이 있는 환자에게 심방세동이 발생하였을 때 우선적으로 저산소증과 산혈증을 교정하는 것을 고려해야 한다. (Class IIa, Level of evidence C)
2. 심방세동 환자들에게서 폐쇄성 무호흡증의 임상적 증후가 있는지 확인해야 한다. (Class IIa, Level of evidence B)
3. 심방세동 치료의 향상과 심방세동의 재발을 막기 위해 폐쇄성 무호흡증의 치료를 함께 병행해야한다. (Class IIa, Level of evidence B)

심방세동은 폐쇄성 수면 무호흡증과 관련이 있다.[111,112] 자율신경이상, 저산소증, 고이산화탄소혈증 염증반응 등등 여러 다양한 병리학적 기전이 심방세동의 발생에 기여한다.[111-115] 폐쇄성 수면 무호흡증은 흉곽내 압력 변화를 증가시켜 이로 인해 직접적으로나 혹은 미주신경 항진을 통해 심방 근육 세포의 활성 전위 시간을 감소시켜 심방세동을 유발할 수 있다. 수면무호흡증의 위험인자를 치료하고, 수면무호흡증에 대해 지속적인 양압 기도 환기 치료를 하는 것은 심방세동의 재발을 줄일 수 있다.[116-120] 수면 무호흡증의 위험요소를 동반하고 있는 심방세동 환자들에게서 수면 무호흡증에 대해 선별검사를 하는 것이 추천된다. 또한 심방세동의 치료 효과를 향상시키기 위해 폐쇄성 수면 무호흡증에 대한 치료를 병행해야 한다. Servo-controlled pressure support 치료는 central 수면 무호흡증이 동반되어 있는 좌심실 박출률이 저하된 심부전 환자들에게 시행해서는 안된다.[121]

만성 폐쇄성 폐질환을 가지고 있는 환자들은 종종 심방 빈맥을 보이며, 심전도로 심방세동과 감별진단을 하는 것이 필요하다. 기관지 수축을 완화시키는 theophylline 과 beta-adrenergic agonists 도 심방세동의 발생을 촉진시키고 심실반응속도 조절을 어렵게 한다. 비선택적 베타 차단제, sotalol, propafenone, adenosine 은 기관지 수축이 있는 환자들에게 조심스럽게 사용해야 하며, 만성 폐쇄성 폐질환을 가지고 있는 환자들에게는 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 베타-1 선택적 차단제 (bisoprolol, metoprolol, nebivolol) 및 diltiazem, verapamil 은 기관지 수축/경련이 있는 환자들에게서 큰 부작용 없이 효과적으로 사용할 수 있다.

7.7 만성 신질환

만성 신질환 환자에서의 권고

1. 모든 심방세동 환자에서 함께 동반되어 있는 신질환의 진단 및 심방세동 약물치료 시 적절한 용량 조절을 위해서 혈청 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율을 구하는 것이 필요하다. (Class I, Level of evidence A)
2. 항응고 치료를 받는 모든 심방세동 환자들은 적어도 1년에 한번은 신기능을 평가해야 한다. (Class IIa, Level of evidence B)

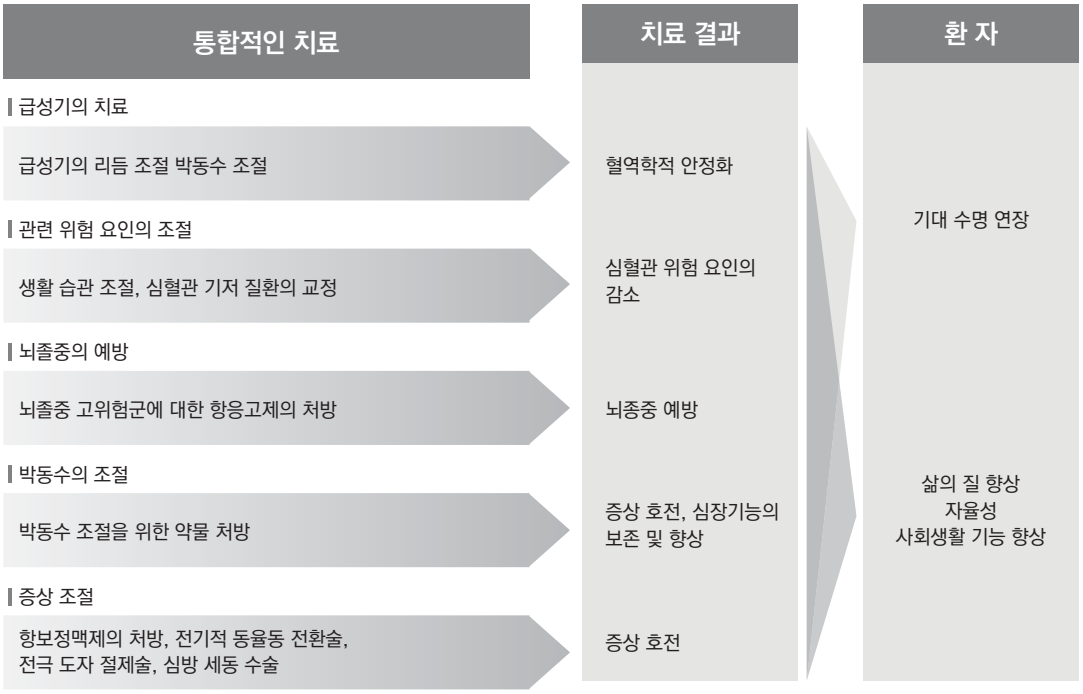
만성 신질환 환자들 중 약 15~20%에서 심방세동이 병발된다.[122] 만성 신질환의 정의는 많은 연구에서 크레아티닌 청소율 (creatinine clearance, CrCl)이 60mL/min 미만일 때로 정의하지만 NOAC 연구에서는 대부분 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만일 때 NOAC의 용량조절을 권고하였다. 크레아티닌 청소율은 심방세동 환자들에게서 점차 감소할 수 있음이 관찰되었다.[123]

8. 심방세동 환자의 통합적 관리 지침

심방세동은 고령에서 발생하는 지속성 부정맥의 가장 흔한 형태이다. 그러나 이러한 심방세동은 증상이 없는 경우가 많아, 건강검진을 통해 발견을 하거나, 다른 질병에 대한 검사 도중 심전도 검사로 우연히 발견되는 경우가 많다. 그럼에도 불구하고 심방세동은 허혈성 뇌졸중을 비롯한 혈전증의 발생을 증가시키며, 심부전, 치매, 입원율의 증가등 환자의 심혈관 관련 예후를 악화시키는 요인으로 작용하게 된다.[23,252] 따라서 심방세동의 진단과 치료는 환자를 처음 접하게 되는 일차 의료인에서부터 시작되어야 한다. 그래서 우리는 심방세동의 통합적인 치료를 다음과 같은 5가지의 단계로 나누어 설명하고자 한다 (그림 3).

1) 혈압이 불안정하거나 심각한 관련 증상의 조절
2) 관련 위험 요인 (갑상선 기능항진증, 수술 후 상태)과 동반된 심혈관 질환의 관리
3) 심방세동으로 인한 뇌졸중의 예방
4) 박동수의 조절
5) 증상 조절을 위한 리듬조절.

그림 3. 심방세동 급성 및 만성 치료의 기본 개념



이와 같은 심방세동에 대한 통합적인 치료는 가이드 라인에 근거한 심방세동의 일관적인 치료의 근간이 되며 환자의 치료 성적을 향상 시키는데 도움을 준다 (그림 4).[253-256] 그리고 이러한 치료법은 세계보건 기구 (World Health Organization)에서 만성 질환에 대한 전인적인 접근과 치료를 위해 제안한 내용과 일치한다.[257] 심혈관 질환에 대한 심방세동의 영향을 정확히 평가하기 위해서는, 초기 진단 후, 심장내과 전문 의료진에게 의뢰하는 것이 필요하다. 표 8 에서 언급한 상황처럼 초기의 긴급한 치료가 필요할 수 있기 때문이다.

그림 4. 최적의 심방세동 치료를 위한 구성 요소

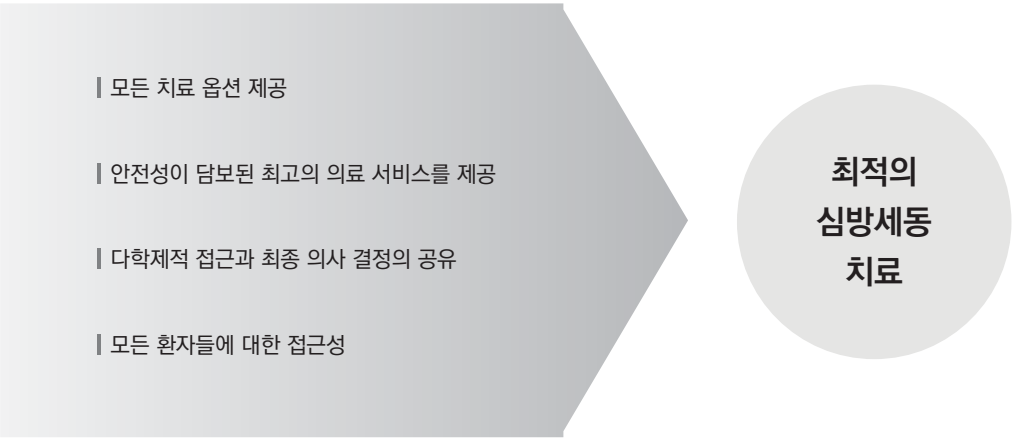


표 8. 심방세동 전문진료를 필요로 하는 초기 급성기 증상 및 상태

임상적 상태
혈역학적 불안정
조절되지 않는 맥박수
증상을 동반한 서맥 (맥박수 조절 약제의 감량으로 해결되지 않는)
심한 흉통이나 좌심실 기능의 악화
일시적 뇌허혈이나 뇌경색의 발생

뿐만 아니라, 통합적인 치료는 기존의 단편적인 심방세동에 대한 치료에서 보여지는 항응고제와 증상 조절을 위한 약물의 부적절한 사용의 한계를 극복하고, 관련 심혈관 질환의 위험을 감소 시키는데 도움을 줄 수 있다. 따라서 심방세도에 대한 통합적인 치료는 환자를 처음 접하게 되는 일차 의료진인의 협조를 필요로 하게 되며, 이후 환자를 포함한 심장내과, 외과, 뇌졸중 전문의에 이르기까지 전문적인 진료의들의 다학제적 접근이 뒤따르게 된다 (표 9). 이에 본 진료 지침에서는 심방세동의 통합적인 치료에 대한 의학적 근거를 살펴보고, 심방세동의 발생과 예후에 영향을 주는 요인들에 대한 종합적인 진단과 치료 원칙에 대해 알아보고자 한다. 그리고 심방세동의 통합적 치료에서 중요한 축을 이루고 있는 환자 교육과 참여, 그리고 그들에 대한 체계적인 추적 관찰에 대해 살펴보고자 한다.

8.1 통합적인 치료의 의학적 근거

심방세동에 대한 통합적인 치료에는 환자와 의료진 그리고 이를 뒷받침하는 다양한 방식의 의료 기술적인 요소들이 포함된다. 이런 방식의 통합적인 치료는 가이드 라인에 근거한 심방세동의 일관적인 치료의 근간이 되며 궁극적으로 환자의 치료 성적을 향상 시키는데 도움을 준다.[253-256] 심방세동에 대한 무작위 대조 실험에서, 통합적인 질병의 치료는 일반적인 치료에 비해, 심혈관 질환으로 인한 입원과 사망을 22개월간 1/3까지 감소시켰다.[258] 그리고 심방세동에 대한 통합적인 치료는 비용 효과적인 측면에서도 긍적적인 효과를 거두었으며,[259] 이에 대한 2개의 대규모 관찰 연구에서는 일반적인 심방세동에 대한 치료에 비해 낮은 입원율,[260,261] 낮은 뇌졸중의 발생을[260] 보여 주었다. 그리고, 심방세동과 관련한 응급실 내원 비율의 감소, 심혈관 계입원 비율의 감소, 사망률의 감소등의 효과를 보여주었다.[262] 이처럼, 새롭게 발생한 심방세동의 통합적인 치료는 박동수 조절과 리듬 조절 그리고 항응고 치료에 있어서 부적절한 치료로 인한 심혈관 질환의 증가를 예방하는 데에도 도움을 주었다.

8.2 통합적인 치료의 구성 요소

8.2.1 환자의 적극적 참여

심방세동과 같은 만성 질환은 환자 스스로 병에 대한 지식을 잘 갖추고 치료 과정에서 자신의 책임을 인지하고 있는 경우에 더 나은 장기적 치료 효과를 기대할 수 있다.[257] 치료 결정 단계에 환자를 참여시키는 등 환자 중심의 치료를 하게 되면 치료 순응도를 높이고 환자 개개인의 선호도나 요구사항 및 자율권을 존중할 수 있다.[263] 치료 과정에서 환자의 역할을 강화하고 능동적인 개입을 시켰을 때 치료 성적이 향상됨이 입증된 바 있다.[264,265] 환자 중심 치료를 위해서는 통합적 환자 교육을 통해 환자 스스로 지식을 갖추는 것이 반드시 필요하다. 그러나 심방세동으로 치료받는 환자들조차도 여전히 질병에 대한 지식이 부족한 것이 현실이며,[266] 대한 부정맥 학회에서 실시한 2017년 대국민 부정맥 질환 인식조사 사업에서 심방세동에 대한 인지율은 10% 미만으로 질환에 대한 교육이 시급한 것으로 나타났다. 이에 학회 측에서는 질환의 위험인자, 관련 증상의 인지, 치료, 자가 관리 등의 내용을 포함해 홈페이지에 가시적으로 정보를 제공하고 두근두근 캠페인 등을 통하여 일반인을 대상으로 인지도 향상을 위해 다각적 노력을 기울이고 있다. 자가 관리는 치료 과정에 잘 적응하고 금연이나 체중 조절 등 생활 습관을 변화시키는 것에 일차적인 목표를 두는데 이를 위해서는 치료 방법이나 목표에 대해 환자 스스로 잘 알고 있어야 한다.[267,268] 심방세동의 치료적 목표는 뇌졸중의 발생 위험을 막고, 관련 증상의 발현을 줄이며, 심혈관 질환의 발생을 예방하는데 있다. 이 과정에서 의사는 환자에게 치료와 관련된 구체적이고 정확한 정보를 제공하고, 환자는 이에 대한 충분한 이해와 자발적인 치료의 참

여를 통해 본인의 질병에 대한 공통의 책임의식 (shared accountability)을 가지는 것이 중요하다.[258,269,270]

8.2.2 다학제적 접근

환자와 처음 접하게 되는 1차 의료의, 심장내과 전문의, 심혈관 외과의사, 부정맥 전문의, 뇌졸중 전문의의 료진을 포함하는 다학제적 접근은, 환자가 치료에 적극적으로 참여할 수 있도록 도와줄 수 있으며, 특히 치료 결정단계에 환자를 참여시킴으로써 환자의 치료에 대한 순응도를 높이고 치료 효과를 높일 수 있다.[271,272] 최근에는 환자에 대한 교육, 자가 관리 및 치료 과정 참여를 통합하는 임상 모델이 제시되고 있으며 이는 심방세동의 치료에 중요한 가치를 지닌다.[273] 이렇듯, 심방세동에 대한 다학제적 접근은 전문화된 의학적 지식뿐만 아니라, 환자와 의사 사이의 원활한 의사 소통과 교육을 포함하며, 이 과정에서 의사를 포함한 전문가들의 의학적 조언뿐 아니라, 비의료진들의 환자에 대한 적극적인 교육과 협조가 요구된다.

8.2.3 1차 의료인의 역할

심방세동을 처음 진단하고 접하게 되는 일차 의료인의 경우, 심방세동의 첫 치료와 뇌졸중의 예방에 관한 의학적인 지식이 필요하다. 이 과정에서 통합적인 심방세동의 치료적 시스템은 처음 일차 의료 기관에서 심방세동에 대한 적절한 첫 치료를 시행하고, 부정맥 전문가에게 의뢰할 수 있는 체계적인 기반을 제공하게 된다.[258,259,270]

8.2.4 의료진들간의 원활한 의사 소통을 위한 기술적 활용

심방세동에 관한 통합적인 치료를 위해서는 구성원들간의 원활한 의사 소통과 교환이 필수적이다. 이를 위해서는, 환자와 의사, 일차 의료의와 부정맥 전문가 사이의 자유로운 의사 교환을 위한 기술적 지원이 필요하다. 이 과정에서 디지털 프로그램이나, 스마트폰 앱등이 도움을 줄 수 있다.[274]

8.2.5 심방세동에 대한 모든 치료적 적용

심방세동에 대한 통합적인 치료는 이른바 ABC pathway 로 설명되는데, 뇌졸중의 발생을 피하고 (Avoid stroke), 관련 증상의 발생을 방지하며 (Better symptom management), 궁극적으로 심혈관 질환의 발생을 줄이기 (Cardiovascular and comorbidity risk reduction) 위한 것이다.[275] 이를 위해서는 비만, 고혈

압, 당뇨와 같은 관련 심혈관 질환의 적극적인 관리가 이루어 져야 하며, 흡연과 음주, 운동과 같은 생활 습관 교정의 교정이 동시적으로 이루어 져야 한다.[240,275,276] (표 9).

표 9. 심방세동의 통합적인 치료의 구성 요소

심방세동의 통합적인 치료			
Patients involvement	Multidisciplinary team approach	Technology tools	Access to all treatment for AF
· 전반적인 치료의 중심적인 역할 · 환자 교육 · 치료에 대한 의지 고양 · 생활 습관 교정 · 치료 결정에 적극적인 참여	· 의료진 (1차 의료인, 심장내과 전문의, 뇌졸중 전문의, 심방 세동 전문의, 외과의사) · 비의료진 · 각 구성원간의 원활한 의견 교환과 교육	· 심방 세동에 대한 의학적 정보 제공 · 치료 구성원간의 의견교환과 의학적 결정 · 체크리스트와 관련 소프트웨어 프로그램 · 환자의 치료 순응도를 확인하기 위한 모니터링 시스템	· 생활 습관 조절 · 항응고 치료 · 박동수 조절 · 항부정맥제 사용 · 전극도자 절제술 · 좌심방이 폐쇄술 및 심방세동 수술

8.3 심방세동에 대한 진단적 접근

심방세동 환자에 대한 진단적 접근에 관한 권고 사항

1. 심방세동의 진단을 위해서는 심전도를 통한 확인이 필요하다 (Class I, Level of evidence B)
2. 모든 심방세동 환자에서 심혈관 질환의 과거력, 관련 질병에 대한 충분한 병력 조사가 이루어져야 한다 (Class I, Level of evidence C)
3. 모든 환자에서 경흉부 심장 초음파가 시행되어야 한다 (Class I, Level of evidence C).
4. 활동 중 심전도는 증상을 동반한 심방세동 환자 및 박동수가 빠른 일부 환자에서 정확한 진단을 위해 실행될 수 있다 (Class IIa, Level of evidence C).

8.3.1 심방세동 환자에 대한 통합적 평가

심방세동의 양상, 증상 및 유발요인에 대한 문진 및 뇌경색을 포함한 전신 색전증의 과거력에 대한 평가

가 수행되어야 한다. 당뇨, 고혈압, 만성 폐쇄성 폐질환, 비만 및 수면 무호흡증, 갑상선 기능 항진과 같은 기저 질환 및 음주력 혹은 흡연과 같은 생활 습관에 대한 철저한 문진을 통하여 교정 가능한 원인을 평가하여야 한다.[234,240,276-281] 국내 전국민 건강 검진 자료에 대한 표준화된 데이터를 통한 자료 분석에서 고혈압전 단계, 당뇨 전단계 환자들의 경우 상승된 혈압과 공복 혈당만으로도 심방세동의 발생을 증가시키는 것으로 나타났으며,[276] 비교적 고도 비만이 적은 아시아 환자들에 대한 분석에서도 비만이 동반될 경우 심방세동의 발생이 증가하고 예후가 나쁜 것으로 조사되었다.[240,282] 12 유도 심전도를 통하여 심장 전도장애, 허혈성 심질환 및 구조적 심질환의 유무를 평가하여야 한다. 경흉부 심초음파는 심방세동의 치료 방침 결정을 위해 모든 환자에게 수행되어야 한다.

8.3.2 심방세동 환자의 추가적인 진단적 방법

활동 중 심전도는 심방 세동 환자의 맥박수 및 증상과 심방세동의 관련성을 평가하기에 유용하다. 특히 활동 중 심전도가 제공하는 운동이나 활동 중의 맥박수에 대한 정보는 약물 치료를 통한 맥박수 조절의 목표가 달성되었는지를 확인하는데 이용될 수 있다. 경식도 심초음파는 경흉부 심초음파에 비하여 좌심방이의 기능 평가 및 좌심방이 내의 혈전 유무 평가에 유용하다. 따라서 침습적인 치료인 동율동 전환술이나 고주파 절제술을 앞둔 환자에서 경식도 초음파를 통한 심장내 혈전의 평가는 필수적이다.[283,284] 뇌경색이 의심되는 환자는 뇌 전산화 단층 촬영 혹은 뇌 자기 공명 영상을 이용하여 뇌경색 유무를 평가하여야 하며, 이를 통하여 뇌경색의 급성기 치료 및 항응고제 치료 방침을 수립하는데 도움을 받을 수 있다.

8.4 체계적이고 목표-근거 중심의 추적관찰 (Goal-based follow-up)

대부분의 심방세동 환자들은 지속적인 최적의 치료를 위하여 정기적인 추적관찰이 필요하다. 추적관찰은 일차진료, 심장내과전문의 또는 심방세동 전문가에게 받을 수 있으며, 추적관찰 동안 치료계획의 수행, 환자의 지속적인 참여, 그리고 필요할 경우 치료의 변경이 필요하다. 심방세동의 치료는 예후와 관련된 치료 (항응고치료 및 심혈관질환의 치료)와 증상을 완화시키는 치료 (심박수 또는 심율동 조절, 표 10)를 포함한다.[275,285] 예후를 향상시키는 치료에 대해서는 치료의 이득에 대하여 직접적으로 느낄 수 없으므로 환자에게 이에 대한 주의 깊은 설명이 필요하다. 심율동조절 치료는 심방세동이 재발하더라도 증상이 조절되었다면 성공적인 것일 수 있다. 그리고 치료를 시작할 때 개별 환자마다 예상되는 이득을 설명하는 것이 근거없는 기대를 방지하고 삶의 질을 최적화하는데 도움이 된다. 그리고 심방세동과 관련하여 동반된 질환들 (비만, 고혈압, 심부전, 당뇨, 수면 무호흡) 에 대한 철저한 관리가 선행되어야 하며,[234,276,282,286,287] 흡연, 음주, 운동 습관과 같은 생활 습관에 대한 교정도 통합적으로 추적 관찰되어야 한다.[254,256]

표10. 목표 – 근거 중심의 추적 관찰과 관련 수행 지표

범주(Category)	중재 (Intervention)	추적관찰 측명 (Follow-up aspects)	수행지표(예) Performance indicator (examples)
예후 향상(Prognostic)	동반질환 조절	비만 동맥고혈압 심부전 관상동맥질환 당뇨병 판막질환	체중감량 혈압조절 심부전치료 및 입원 스타틴과 항혈소판제; 재개통술 혈당조절 판막성형술 또는 치환술
예후 향상	항응고치료	적응증 순응도 및 INR NOAC 용량	뇌졸중 출혈 사망률
주로 증상 조절; 일부는 예후 향상	심박수조절	증상 안정시 평균심박수 〈110 bpm	심부전상태 좌심실기능 운동능력 입원 치료의 합병증
증상 조절	심율동조절	증상 대 부작용 PR, QRS, QTc 간격	
치료와 순응에 관련된 항목	환자교육 및 자가 치료 능력	지식 (질병, 치료 및 치료 목표) 능력(상황에 따라서 무엇을 할 것인지)	치료의 순응도 체계적인 체크리스트에 따른 직접 평가
만성치료관리에 관련	치료제공자의 참여	대상(배우자, 가정간호사, 약사) 참여역할에 대한 명확한 지시 지식과 능력	업무수행의 직접평가 조제된 약물, 외래방문 기록
		참여역할에 대한 명확한 지시 지식과 능력	외래방문 기록

8.5 결론

심방세동에 대한 통합적인 치료를 위해서는 환자가 병에 대한 기본적인 지식을 가지고 적극적으로 치료의 중심에 서야 한다. 이 과정에서 의사들에 의한 전문적인 지식이, 환자와 의사 사이의 의사 소통과 교육을 통해 환자에게 원활하게 전달되어야 한다. 환자를 처음 접하게 되는 1차 진료의의 진단에서 부터, 치료, 그리고 체계적인 추적 관찰에 이르기까지 단계적이고 통합적인 심방세동에 대한 치료는 질병의 치료에 있어서 부작용을 최소화하고, 병에 대한 환자들의 인지도를 높여 치료 성과를 향상 시킬 것으로 생각된다.

9. 심방세동환자의 뇌졸중 예방

9. 심방세동환자의 뇌졸중 예방

9.1 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중과 출혈 위험도 예측

1. 심방세동 환자에서 뇌경색의 위험도 예측은 CHA_2DS_2-VASc 점수 체계를 이용하는 것이 권장된다. (Class I, Level of evidence A)
2. CHA_2DS_2-VASc 점수가 2점 이상인 모든 남성 심방세동 환자에게 뇌경색 예방을 위해서 경구 항응고제 치료가 권장된다. (Class I, Level of evidence B)
3. CHA_2DS_2-VASc 점수가 3점 이상인 모든 여성 심방세동 환자에게 뇌경색 예방을 위해서 경구 항응고제 치료가 권장된다 (Class I, Level of evidence B)
4. CHA_2DS_2-VASc 점수가 1점인 남성 심방세동 환자에서는, 개개인의 특성 및 환자의 선호도 등을 종합적으로 고려하여 항응고치료 여부를 결정하는 것이 권장된다. (Class IIa, Level of evidence B)
5. CHA_2DS_2-VASc 점수가 2점인 여성 심방세동 환자에서는, 개개인의 특성 및 환자의 선호도 등을 종합적으로 고려하여 항응고치료 여부를 결정하는 것이 권장된다. (Class IIa, Level of evidence B)
6. 부가적인 뇌경색 위험인자가 없는 남성 또는 여성 환자에서, 항응고제나 항혈소판제를 뇌경색 예방을 위해 사용하는 것은 권장되지 않는다. (Class III, Level of evidence B)
7. 단 하나의 심방세동 에피소드를 가진 환자들도 반복되는 에피소드를 가진 심방세동 환자들과 마찬가지로 동일한 원칙에 의해 항응고요법이 시행 되어야 한다. (Class IIa, Level of evidence B)
8. 단 하나의 심방세동 에피소드를 가진 환자들에서 항응고제의 선택은 심방세동의 패턴이나 빈도 혹은 에피소드의 수에 의해 영향을 받지 않는다. (Class IIa, Level of evidence B)

9.1.1 뇌졸중과 전신색전증 예측 점수체계

과거 1990년대 후반부터 작은 코호트 연구를 기반으로 임상에 적용할 수 있는 뇌졸중 위험도 분류 체계가 개발되어 왔으나, CHA_2DS_2-VASc점수 체계 (표 11) 의 도입은 비판막성 심방세동 환자에서 항응고제 요법 여부의 결정을 단순하고 쉽게 만들었다.[288] 2010년에 유럽 심장학회 지침서[289]에 처음 포함된 이래로 현재는 북미를 포함한 전세계 대부분의 나라에서 사용되고 있다.[290,291]

표 11. CHA_2DS_2-VASc 점수 체계

위험인자	점수
심부전: 심부전에 의한 증상/징후가 있거나 좌심실 구출률이 40%이하로 저하된 경우	1
고혈압: 안정시 2회 이상 측정한 혈압이 140/90 mmHg를 초과하거나 현재 항고혈압 약제를 복용 중인 경우	1
연령: 75세 이상	2
당뇨병: 공복혈당이 125 mg/dl 를 초과하거나 경구혈당강하제 또는 인슐린으로 치료 받고 있는 경우	1
뇌졸중, 일과성 허혈성 발작, 전신 색전증의 과거력	2
혈관질환: 심근경색, 말초동맥질환, 대동맥 죽상반의 과거력*	1
연령: 65세 이상 75세 미만	1
여성	1
총점	9 점

*4mm이상의 두께 또는 궤양성 또는 유동성 죽상반을 의미함. [291]

CHA_2DS_2-VASc 점수 체계는 과거에 사용되던 CHADS2 점수 체계에 위험인자가 세분화 혹은 추가되면서 저-중등도 위험도의 환자들을 더 잘 선별해낼 수 있는 것으로 평가되며,[292,293] 국내에서 시행된 후향적 분석 연구들에서도 CHA_2DS_2-VASc 점수 체계가 가정하고 있는 서구에서의 연간 뇌졸중 발생률과 국내에서의 뇌졸중 발생률이 유사한 경향을 보이고 있어 국내의 심방세동 환자에게 적용하는 데에 큰 무리가 없을 것으로 판단된다.[294,295] 또한 국내 환자에서도 저위험도 환자를 가장 잘 구별하는 것이 연구 결과에서 입증되었다.[293]

하지만 이 점수 체계에 포함된 성별 요인에 대해서는 아직 논란이 있는 편이다. 특히 국내에서 수행된 임상 연구들에서 여성 요소가 뇌졸중 위험인자가 아니라는 보고들이 있어서 동서양의 차이를 포함하여 추가적인 연구 결과를 기다려볼 필요가 있다.[24,294,295]

2016년 유럽심장학회 지침서에 따르면 비판막성 심방세동 환자 중 다른 임상 위험인자를 동반하지 않은 1점인 여성의 경우에는 0점의 남성과 똑같이 낮은 위험도로 평가하고 있으며 항응고제 치료나 항혈소판제 치료가 추천되지 않는다. 일반적으로 위험인자가 하나 이상인 환자 (1점이상인 남성, 2점이상인 여성) 에서는 항응고치료로 인해 얻을 수 있는 이득이 큰 것으로 판단되고 있으나 중등도의 위험도를 가진 환자 (1점인 남성, 2점인 여성) 에서는 아직 논란이 있으며 다음 단락 (9.1.2) 에서 다루도록 한다. 그 외에 점수 체계에는 포함되지 않았지만 비타민 K길항제 (Vitamin-K antagonist, 와파린 또는 쿠마딘)의 조절 수준(TTR, time in therapeutic range)이 불안정한 경우, 과거 출혈 병력이 있거나 빈혈이 있는 경우, 만성신장질환이 있는 경우, 또는 특정 바이오마커들, 특히 트로포닌, NT-proBNP 등이 상승되어 있는 경우도 뇌졸중의 위험도가 상승하는 것으로 알려져 있다.

9.1.2 성별을 제외한 뇌졸중 위험인자 중 한가지 위험인자를 가지는 환자 (CHA_2DS_2-VASc 점수 1점인 남성, 2점인 여성)

심방세동의 항응고치료 효과를 보고한 대부분의 임상시험에서는 뇌졸중 위험도가 높은 환자들을 대상으로 하였고, 이 결과들을 바탕으로 CHA_2DS_2-VASc 점수가 2점 혹은 이상인 남성, 3점 혹은 이상인 여성 환자에서는 항응고치료가 이득이 있다고 잘 알려져 있다. 비록 대부분 항응고치료를 받지 않는 환자들에 대한 관찰연구 결과이긴 하지만, 최근 성별 인자를 제외한 한가지 위험인자를 가지는 환자 (CHA_2DS_2-VASc 점수, 남자 1점, 여자 2점)에서의 뇌졸중 발생률에 대한 연구 결과가 발표되고 있다. 하나의 뇌졸중 위험인자만 가진 환자들도 심방세동과 관련된 뇌졸중 위험이 증가한다. 연구 결과에 따르면 이 환자군 중 많은 부분이 항응고치료에 임상적 이득을 얻을 수 있는 것으로 보고되었다.[125,296-299] 하지만 연구마다 대상 환자군과 항응고치료상태, 임상적 결과가 달리 설정되어 있어 상당한 차이를 보이고 있어 신중한 해석이 필요하다.[296,300-302] 비록 다수의 위험인자를 가진 환자들 보다는 뇌졸중 위험이 낮은 것으로 알려져 있고, 연구마다 차이가 있지만, 뇌졸중과 혈전색전증 발생률은 연간 발생률을 0.5-3.0%으로 보고되고 있다.[125,303-305]

2016년 유럽 심장학회 가이드라인에서는[301] 남자 1점, 여자 2점 환자에서는 환자마다 예상되는 뇌졸중 감소, 출혈 위험, 환자의 선호 등을 고려하여 항응고치료를 고려하여야 한다고 권유하고 있으며 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위하여 항혈소판 제제는 그 역할이 축소되어 제외되었다. 또한 "나이 65세 이상" 인자는 상대적으로 뇌졸중 위험을 더 높인다. 그러므로 성별인자 (여성)을 제외한 한 가지 CHA_2DS_2-VASc 위험인자를 가지는 환자에게서 환자의 선호도 및 환자 개개인에 맞춤화된 뇌졸중 위험도 평가에 따른 항응고치료가 고려되어야 할 것으로 판단된다 (그림 5). 그러나 2014 ACC/AHA/HRS 가이드라인에서는 CHA_2DS_2-VASc 점수가 1점의 경우 환자에 따라 항응고 치료를 하지 않거나, 아스피린, 또는 항응고 치료, 즉 모든 선택을 고려할 수 있다고 권고하고 있는 만큼 아직까지 적절한 치료에 대해서는 논란이 있다.

CHA_2DS_2-VASc 구성 요소마다 뇌졸중에 대한 위험을 증가시키는 정도가 다른데 고혈압, 나이 (65-74세) 인자가 가장 뇌졸중 위험을 많이 높이며 당뇨가 그 뒤를 따르고 있다.[297,306,307] 한편 "여성"인자는 다른 위험 인자가 동반되지 않았을 경우에는 뇌졸중 위험도를 높이지 않았다.[308,309] 특히, 국내 데이터를 살펴보면 항응고치료를 받지 않는 CHA_2DS_2-VASc 1점 남성 환자는 허혈성 뇌졸중의 발생률이 1.04~1.35 / 100인-년 (person-years), 여자 CHA_2DS_2-VASc 2점 환자는 0.71~0.80 per 100인-년으로, 오히려 여성에서 더 낮은 허혈성 뇌졸중 발생률을 보이고 있으며,[293-295] 특히 CHA_2DS_2-VASc 1점의 남성 환자의 뇌졸중 발생률이 일반적으로 항응고요법으로 이득을 얻을 수 있는 연간 뇌졸중 발생률로 여겨지는 1% 에서 2%[310,311] 사이에 자리하고 있어 향후 추가 연구를 통해 보다 정확한 의사 결정 체계가 마련되어야 할 것으로 판단된다.

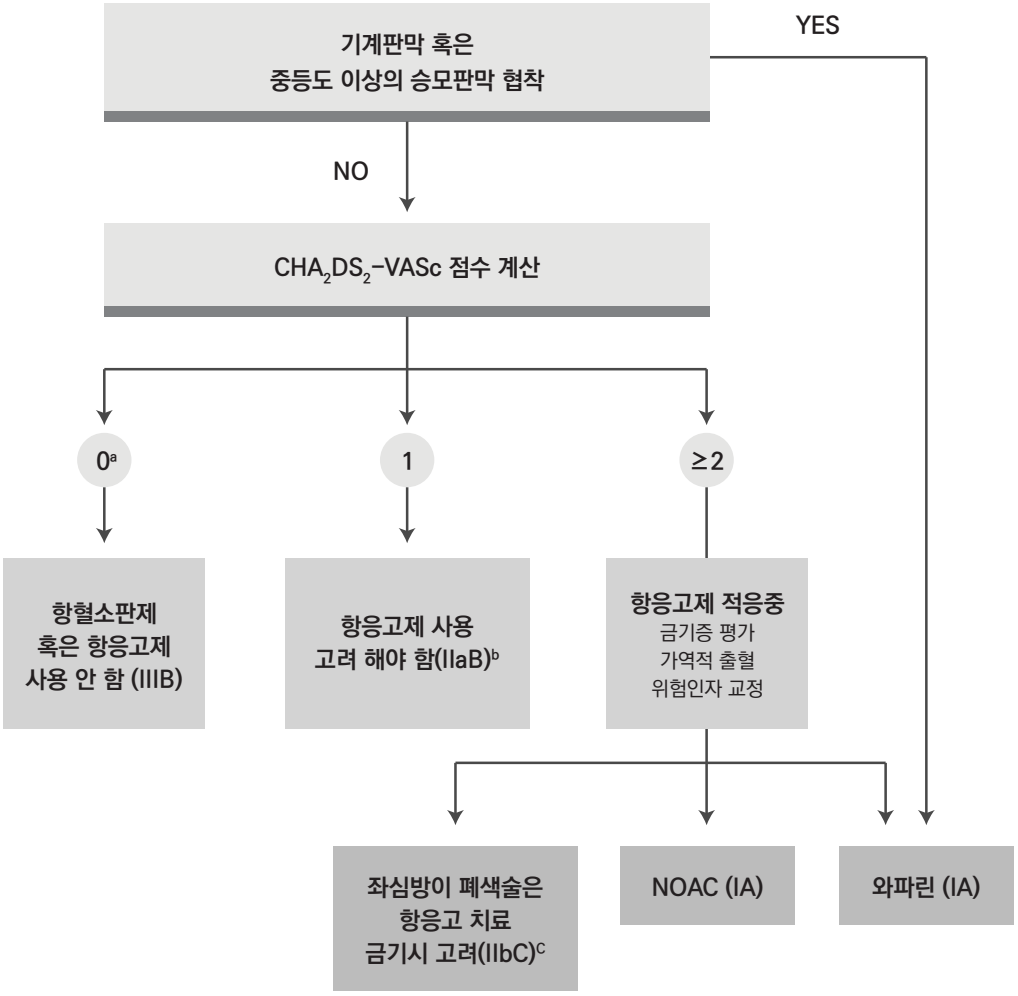
여자 1점이나 남자 0점은 저위험군으로 항응고치료가 추천되지 않는다.[312] 항응고치료는 하나 이상의 추가 뇌졸중 위험인자를 가진 환자에게 고려 되어야 하며 (남자 CHA_2DS_2-VASc 점수 1점 이상, 여자 2점 이상), 환자의 기저 특성과 선호도 또한 고려되어야 한다.[291,313] 이 집단에서 경구 항응고치료를 투여 받은 환자는 투여 받지 않은 환자 혹은 아스피린을 처방 받는 환자와 뇌졸중, 사망률, 출혈을 포함한 총임상잇점 (Net Clinical Benefit)을 비교해 보았을 때 총임상잇점이 증가하였지만 (경구 항응고치료 집단이 더 이득을 보는 결과), 아무 치료도 받지 않는 집단과 아스피린을 처방 받는 환자간 비교하면 큰 차이가 없거나 총임상잇점이 감소하였다.[125,297,298,307,312]

남자 1점, 여자 2점 환자에서 어떤 항응고치료를 선택할지 쉽게 일반화될 수는 없겠지만 몇 가지 고려해야 할 점이 있다. 이 인구만을 대상으로 NOAC이 절대적으로 사건 발생률을 낮춘다는 결과를 보고한 무작위 배정 연구는 없다. 하위 그룹 분석에서 하나의 추가 뇌졸중 위험인자를 가진 환자에게서 다비가트란과 아픽사반의 효과와 안전성은 전체 연구 결과와 비슷하지만, 절대적 뇌졸중 위험은 비록 NOAC 치료를 고려하는 임계치인 뇌졸중 발생율 1% 보다는 높았지만 낮았고, 출혈 위험이 상대적으로 낮았다.[310,314,315] 리바록사반과 에독사반은 주로 2점 이상 인구를 등록했기 때문에 남자 1점, 여자 2점 환자에서의 결과를 알기 어렵다.

무작위 배정 임상연구 내의 소규모 하위그룹 분석 결과는 NOAC real world 관찰 연구 데이터로 보충될 수 있겠다.[316] Seeger 등이 보고한 대규모 real world data에서 CHA_2DS_2-VASc 1점 환자 7327명에서 다비가트란과 와파린의 효과와 안전성 측면 모두에서 CHA_2DS_2-VASc 2점 이상에서의 결과와 경향의 차이를 보이지 않았다.[316]

트로포닌과 NT-proBNP 의 혈중 농도가 특정 심방세동 환자군에서 뇌졸중 발생 예측에 추가적인 예후 정보를 줄 수 있으며, 이러한 바이오마커를 기반으로 한 위험도 예측 점수 체계가 향후에는 위험도를 보다 정확히 분류하고 극저위험도 환자군을 감별해 내는 데에 활용될 수 있을 것으로 생각된다.[317] 또한 심초음파에서 관찰되는 좌심방, 좌심방이의 확장 등도 일부 보고에서 이들 환자에서 뇌졸중 위험도 예측에 도움이 될 수 있음이 보고되었다.[318]

그림 5. 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 지침 순서도



a. 다른 위험인자가 없는 여성의 경우 0점과 동등하게 평가함.

b. 1점의 경우 환자의 개별 특성과 선호도에 따라 항응고 치료를 고려할 수 있음 (2016 ESC 지침). 혹은 항혈소판 치료나 항응고 치료를 고려할 수 있음 (2014 ACC/AHA/HRS 지침).

c. 2016 ESC 지침서에서 권고 대상으로 포함됨.

NOAC, non-vitamin K oral anticoagulant

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

심방세동의 진단에는 심전도 기록이 필요하다. 오직 심전도만이 심방세동과 상심실성 부정맥의 감별을 가능하게 하며, 따라서 심전도의 정확한 판독이 항응고치료에 선행되어야 한다. 심방세동은 수년이상 장기간 발생하지 않더라도, 심방세동은 진행하는 질환이다. 그래서 처음 심방세동이 기록된 환자들도 뇌졸중에 대해 항응고치료의 필요 여부에 대한 충분한 평가가 이루어져야 한다. ACTIVE 연구에서 뇌졸중 위험은 발작성, 지속성, 영구성 심방세동 환자에서 모두 비슷하였고, 뇌졸중 환자의 전향적 연구인 AVERROES와 ACTIVE 데이터의 하위 분석에서는 발작성 심방세동 환자에서 약간 낮은 위험도가 보고되었다.[128,319,320] ROCKET AF 연구에서 지속성 또는 영구성 심방세동에 비하여 발작성 심방세동 환자의 사망률이 약간 낮았다.[129] 한달에 심방세동이 지속되는 시간의 양이 혈전색전증의 위험과 관련된 것으로 보이지만, 심방세동 에피소드와 뇌졸중의 타이밍 사이의 연관성은 강하게 보여지지 않았다. 몇몇 데이터는 심장 박동기나 다른 삽입형 부정맥 장치에 의해 기록된 심방 빈맥 부정맥을 가진 환자에서 허혈성 뇌졸중의 위험이 증가됨을 보여주었다.[321,322] 그러한 환자들은 종종 명백한 심방세동으로 발전된다. 삽입형 장치에 의해 발견된 빠른 심방 빈맥 에피소드(atrial high-rate episode)를 가진 환자에서 항응고치료가 정당화 될 수 있는지 현재 진행중인 연구들이 결정해 줄 것으로 기대된다.

요약하면, 단 하나의 심방세동 에피소드를 가진 환자들도 반복되는 에피소드를 가진 심방세동 환자들과 마찬가지로 동일한 원칙에 의해 항응고요법이 시행 되어야 한다. CHA_2DS_2VASc 점수가 1점인 젊은 환자와 같이 명확하지 않은 경우, 또는 출혈위험이 높은 환자의 경우에는 심방세동이 재발할 때까지 치료를 보류하는 것이 합당할 수 있다.

9.1.4 출혈 예측 점수 체계

> 항응고제를 사용중인 심방세동 환자에서는 출혈 예측 점수 체계를 사용하여 교정 가능한 출혈 위험인자를 파악하여야 한다. (Class IIa, Level of evidence B)

뇌졸중 예방을 위하여 항응고제를 처방할 경우 반드시 환자의 출혈 위험을 함께 고려해야 한다. 출혈 합병증은 뇌출혈과 같이 생명에 위협이 되는 심각한 경우부터 일시적으로 가볍게 지나가는 경우까지 환자 별로 매우 다양한 임상 양상을 보인다. 따라서 항응고 치료를 시작하는 시점에서 개별 환자의 출혈 위험도를 평가하는 것이 중요하다. 주로 비타민 K 길항제를 투여 받은 환자들을 대상으로 하여 여러 출혈 예측 점수 체계들이 개발되었으며 HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function [각 1점], stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio (INR), elderly [65 years],

drugs/alcohol concomitantly [각 1점]), Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT), ABC (age, biomarkers, clinical history) bleeding score, ATRIA score 등과 같은 다양한 점수 체계들이 그것들이다.[323-327] 뇌졸중과 출혈의 위험인자는 상당부분 겹치는 부분이 많은데, 예를 들면 고령은 심방세동 환자의 뇌졸중과 출혈 양 쪽 모두의 가장 중요한 예측 인자이다. 출혈 위험도가 높다고 하여 뇌졸중 예방을 위한 항응고 치료를 시작하지 않거나 중단해야 한다는 것은 아니며, 개별 환자가 지닌 출혈에 대한 위험인자 중 교정 가능한 것과 그렇지 않은 것을 가려내어 치료하고 (표 12), 환자에게 충분한 설명을 하며, 치료 중 심각한 출혈을 예방하려는 노력이 중요하다.

표 12. 주요 출혈위험인자 (출혈위험점수를 근거하여)

교정 가능 인자	교정 불가능 인자
고혈압 (수축기 혈압 〉160 mmHg) 조절 안되는 INR (TTR〈60%) 출혈 유발 약제 (항혈소판제, NSAID) 과음 (≥8회/주)	고령 (〉65세) (≥75세) 주요출혈 과거력 뇌졸중 과거력 투석 및 신장이식 간경변 악성 종양 유전적요인
교정될 가능성이 있는 인자	바이오마커
빈혈 신기능장애 간기능장애 혈소판 수 및 기능 감소	트로포닌 Growth differentiation factor-15 혈중 크레아티닌/크레아티닌 청소율

9.2 판막성 (기계 판막 또는 류마티스성 승모판 협착증이 동반된) 심방세동 환자

중등도 이상의 승모판 협착이나 기계 판막을 가지고 있는 심방세동 환자에서는 비타민K 길항제의 사용이 권장된다. (Class I, Level of evidence B) [328-334]

최근 경피적 도관을 이용한 대동맥판막 삽입술이 증가하는 추세이나 아직까지는 생체 인공 혹은 기계 판막 치환술이 더 흔하게 시행되고 있다. 그 중 기계 판막을 가진 환자는 혈전 형성을 예방하기 위해 평생 동안 항응고요법이 필요하다. 많은 영역에서 NOAC이 비타민K 길항제 의 대체재로서 사용빈도가 높아지고 있으나, 기계 판막 환자를 대상으로 한 RE-ALIGN 연구에서는 고용량의 다비가트란이 비타민K 길항제보다 효과적이지도 않고, 안전하지도 않다는 결과를 보여주었다.[335] 이 연구에서는 판막치환술을 받았던 252명의 환자를 무작위로 적절하게 목표 INR이 유지되는 와파린군과 50 ng/mL 이상의 혈장 농도를 유지하는 다비가트란군으로 배정하였다. 그 결과 다비가트란군에서의 예상보다 많은 뇌졸중 발생 (다비가트란군 9명, 와파린군 0명), 주요 출혈 발생 (다비가트란군 7명, 와파린군 2명)으로 조기 종료되었다. 다비가트란군에서 판막 혈전증 발생도 역시 많았다. 비록 소규모 연구로 결과 적용이 명확하지는 않겠지만, 다비가트란이 기계 판막 환자에서는 효과적이지 않고, 이는 NOAC이 기계 판막을 가진 환자에게 선택할 수 있는 적절한 항응고제가 아님을 보여준다.

'비판막성 심방세동'이라는 용어는 이전의 와파린 연구들에서 뇌졸중에 대한 고위험군에 해당하는 류마티스성 승모판 협착증에 연관된 심방세동 환자를 제외한 후 연구 참여에 적합한 환자를 정의하기 위해 사용되었다. 승모판 협착증은 NOAC 연구들에서도 배제가 되었고, 따라서 NOAC 사용의 적응증에서도 빠졌다. NOAC 사용이 금기되는 승모판 협착증의 중증도에 대한 정확한 기준이 없지만, 경증 승모판 협착증 환자들이 대규모 3상 임상 연구에 포함되었고, 중등도 이상의 승모판 협착증에서 NOAC의 효용성에 대한 자료가 거의 없다. 따라서, 중등도 이상의 승모판 협착증이 있는 환자들에게서 NOAC은 사용하지 말아야 하겠다.

다른 형태의 판막성 심장질환, 즉 승모판막 혹은 삼첨판막 역류증과 대동맥판막 협착과 역류증 등은 심방세동 환자에서 흔히 병발할 수 있다. ROCKET AF 연구[335]에서 환자의 14%가 임상적으로 의미 있는 판막성 심장질환을 가지고 있었고, ARISTOTLE[306,336] 연구에서도 환자의 26%에서 판막성 심장질환이 있었다. 각각의 연구에서 와파린과 비교해서 NOAC의 치료 효과는 판막성 심장질환의 유무에 관계없이 비슷했지만, 리바록사반은 판막성 심장질환이 있는 환자군에서 와파린 대비 출혈의 위험성이 더 높았다.[306] ARISTOTLE 연구에서 아픽사반은 판막성 심장질환의 유무와 상관 없이 와파린에 비해서 더 적은 출혈합병증을 보였다.[336] ROCKET AF[306]와 ARISTOTLE[336] 연구에서 판막성 심장 질환을 가진 환자군은 연령, 뇌졸중의 위험도, 기존의 뇌졸중 혹은 전신색전증의 병력에서 차이가 있었다. 따라서 NOAC은 중등도 이상의 승모판막 협착증 혹은 기계 판막을 제외한 심장 판막 질환 환자에게서 처방할 수 있을 것이다. ARISTOTLE과 ENGAGE-AF 연구에서 수백명의 생체인공판막을 지닌 환자들이 포함되었다. ARISTOTLE 하위군 결과는 보고되지 않았지만, ENGAGE-AF 하위 분석에서 생체인공판막을 지닌 191명의 환자에서 고용량 에독사반과 저용량 에독사반 모두 뇌졸중 또는 전신색전증 예방효과가 와파린과 차이가 없었고, 주요 출혈은 고용량 에독사반은 와파린과 차이가 없었지만 저용량 에독사반은 와파린보다 위험도를 감소시켰다.[337] 만일 심장 내 혈전이 있거나 색전증이나 출혈의 위험성이 높은 경우가 아니라면, 생체인공판막 환자에게서 NOAC의 사용은 것은 합당할 것이다.

9.3 항응고 약물의 사용

1. 중등도 이상의 승모판 협착이나 기계 판막을 가지고 있는 환자에서는 비타민K 길항제의 사용이 권장된다. (Class I, Level of evidence B) [328–334]

2. 경구 항응고제 치료를 시작할 때, 환자가 비타민K 비의존성 경구항응고제 (NOAC)의 금기 사항에 해당하지 않는 경우, 비타민K 길항제 보다는 NOAC의 사용이 권장된다. (Class I, Level of evidence A) [338–342]

3. 비타민K 길항제로 치료하는 경우, TTR (time in therapeutic range)을 70% 이상으로 유지하고 주의 깊게 모니터 해야 하며, NOAC으로 변경없이 와파린으로 지속적으로 치료할 수 있다. (Class I, Level of evidence A) [343–348]

4. 이미 비타민K 길항제를 사용중인 심방세동 환자에서, 약제를 잘 복용하였음에도 불구하고 TTR이 잘 조절되지 않거나, 와파린 사용 중 발생한 합병증의 병력 (주요 출혈 사건, 허혈성 뇌졸중)이 있거나, SAMe–TT2R2 3점 이상이어서 와파린을 장기적으로 잘 사용하기 어렵다고 판단되는 경우나, 환자가 선호하는 경우 NOAC으로 전환할 수 있다. (Class IIb, Level of evidence B) [47,342,349–351]

5. NOAC 종류 선택과 용량 선택은 환자 개개인의 기저 특성을 고려하여야 하며 이 경우 더 선호되는 NOAC은 없다. (Class IIa, Level of evidence A)

6. NOAC은 기계 판막이 있는 환자(근거수준 B) 또는 중등도 이상의 승모판 협착이 있는 환자(근거수준 C)에게는 권장되지 않는다. (Class III, Level of evidence B or C) [125,299,300,339–342,349,352]

7. 경구항응고제와 항혈소판제의 병용요법은 출혈의 위험성을 증가시키기 때문에, 항혈소판제를 써야 하는 다른 적응증이 없는 한, 심방세동의 뇌경색 예방을 위해서 병용요법은 권장되지 않는다. (Class III, Level of evidence B) [352,353]

8. 심방세동의 뇌경색 예방을 위해 항혈소판제를 단독으로 사용하는 것은 권장되지 않는다. (Class III, Level of evidence A) [47,352,354]

9.3.1 비타민K길항제

와파린 등의 비타민K 길항제는 심방세동에 사용된 최초의 항응고제이다. 비타민K 길항제 치료는 아스피린만 사용하거나 항응고치료를 하지 않은 대조군에 비하여 뇌졸중의 위험을 약 2/3 줄이고 사망률을 약 1/4 감소시켰다.[47] 비타민K 길항제는 국내 및 전세계적으로 수 많은 환자들에게 사용되고 있으며 효과도 좋은 편이다.[343,355-357] 그러나, 비타민K길항제는 치료효과구간이 비교적 좁아서 과량 투여에 의한 독성이나, 불충분한 용량으로 인한 효과 부족 현상이 나타나기 쉽기 때문에, 잦은 채혈로 prothrombin time을 모니터 해야하고 용량을 조절해 주어야 하는 단점이 있다. 그렇지만, 비타민K 길항제가 적정용량으로 사용되어 TTR이 잘 유지된다면 심방세동 환자의 뇌경색 예방에 효과적이다. SAMe-TT2R2 score 과 같은 도구를 통해 몇 가지 임상적 지표를 사용하여 어떤 환자가 TTR이 잘 유지될 것인지 예측할 수 있다.[358] SAMe-TT2R2 score가 높은 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비하여 비타민K길항제 치료 중에 TTR이 더 높게 유지되었다.[359,360]

최근 비타민K 비의존성 경구항응고제 (Non-vitamin K oral anticoagulant, NOAC)의 등장 이후에는, 비판막성 심방세동 환자의 뇌경색 예방에 있어서 NOAC이 비타민K 길항제를 상당 부분 대체하고 있다. 그러나, 비타민K 길항제는 현재까지 판막성 심방세동 (류마티스성 승모판 질환이나 기계 판막을 가지고 있는 심방세동환자)의 치료에 안전성이 확립된 유일한 항응고제이다.[335]

9.3.2 비타민K 비의존성 경구항응고제 (NOAC: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants)

현재 사용할 수 있는 NOAC의 종류는, 직접트롬빈억제제(direct thrombin inhibitor)인 다비가트란과 응고인자 Xa 억제제인 아픽사반, 에독사반 및 리바록사반이 있으며, 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위해 비타민K길항제를 대체하기에 적절하다.[361] NOAC과 와파린을 비교하면, NOAC 사용군이 특히 두개내 출혈이 적고, 전체 뇌졸중 발생률은 유사하거나 적으며, 주요 출혈 부작용이 유사하거나 적다.[339-341,349,362] 따라서, NOAC의 금기가 아니라는 전제하에 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위해서 와파린보다는 NOAC이 우선적으로 권장된다. 항혈소판제는 심방세동 환자의 뇌졸중 예방에 NOAC보다 효과가 적고 출혈 부작용은 유사한 결과를 보였다. 따라서 항혈소판제는 권장되지 않으며, NOAC이 우선적으로 권장된다.[363]

대규모 3상 임상시험들이 각 NOAC의 용량 조절에 대한 명확한 기준 하에 시행되었고, 실제 임상에서도 이 규칙을 준수하는 것이 권장된다 (표 13).[339-341,349] 외국뿐만 아니라 국내에서 NOAC의 사용은 급속도로 증가하고 있으며, 항응고 치료율의 향상에 도움을 주고 있다.[364,365] NOAC은 와파린에 비해 다른 약제 및 식이습관과의 상호작용이 적고 효과가 비교적 일정하기 때문에, 와파린처럼 prothrombin time을 모니터링하면서 용량을 조절할 필요가 없이 정해진 용량을 투여하면 된다. 하지만 신장 기능은 NOAC의 항응고 효과에 영향을 줄 수 있어서 정기적인 신장 기능 검사가 필요하다.

표 13. 비타민K 비의존성 경구항응고제 (NOAC) 각각의 특징 비교)

	다비가트란 (RE-LY)	리바록사반 (ROCKET-AF)	아픽사반 (ARISTOTLE)	에독사반 (ENGAGE AF-TIMI48)
작용기전	Oral direct thrombin inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor
생체 이용률, %	6	66 공복시, 80-100 음식물과 함께	50	62
최고 농도까지 도달시간	3	2-4	3	1-2
반감기 (시간)	12-17	5-13	9-14	10-14
배설	80% 신장	66% 간 33% 신장	27% 신장	50% 신장
용량	150mg 일일 2회 혹은 110mg 일일 2회	20mg 일일 1회	5mg 일일 2회	60mg 일일 1회 혹은 30mg 일일 1회
특정 환자에서의 감량		CrCl 30-49 mL/min일 경우 15mg 하루 한번	나이가 80이상, 몸무게가 60kg이하, 혈장 크레아티닌 1.5mg/dL이상중 2개 이상에 해당될 경우 하루 2.5mm 두 번 복용.	크레아틴 청소율이 30-50mL/min거나 몸무게 60kg이하거나, 베라파밀이나 퀴니딘, 드로네다론을 함께 사용할 경우, 60mg에 해당되는 환자는 30mg으로, 30mg에 해당되는 경우는 15mg으로 감량.
연구 디자인	무작위 단측 맹검	무작위 양측 맹검	무작위 양측 맹검	무작위 양측 맹검
환자수	18,113	14,264	18,201	21,105
추적 관찰 기간	2	1.9	1.8	2.8
대조군	Dose-adjusted warfarin vs. blinded doses of dabigatran (150mg twice daily, 110mg twice daily.)	Dose-adjusted warfarin vs. rivaroxaban 20mg once daily	Dose-adjusted warfarin vs. apixaban 5mg twice daily	Dose-adjusted warfarin vs. edoxaban (60mg once daily, 30mg once daily)

나이 (년)	71.58.7(mean			73(65-78) [median(interquartile range)]		70(63-76) [median(interquartile range)]		72(64-78)[median(interquartile range)]		
남성 (비율%)	63.6			60.3		64.5		61.9		
CHADS2점수 (평균)	2.1			3.5		2.1		2.8		
	와파린	다비가트란 150	다비가트란 110	와파린	리바록사반	와파린	아픽사반	와파린	에독사반 60	에독사반 30
	=6022 사건 발생률, %/년	=6076 사건 발생률, %/년 (RR vs. warfarin)	6015 사건 발생률, %/년, (RR vs. warfarin)	=7133 사건 발생률, %/년	=7131 사건 발생률, %/년, (HR vs. warfarin)	=9081 사건 발생률, %/년	=9120 Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	=7036 사건 발생률, %/년	=7035 사건 발생률, %/년, (HR vs. warfarin)	=7034 사건 발생률, %/년 (HR vs. warfarin)
뇌졸중/전신색전증	1.72	1.12(0.65, 0.52-0.81; 비열등성과 우월성<0.001)	1.54(0.89, 0.73-1.09; 비열등성<0.001)	2.4	2.1(0.88, 0.75-1.03; 비열등성 <0.01, 우월성= 0.12)	1.60	1.27(0.79,0.66-0.95;*P*<0.001 비열등성. *P*=0.01 우월성	1.80	1.57(0.87, 0.73-1.04; *P*<0.001 비열등성, *P*=0.08 우월성)	2.04(1.13,0.96-1.34;*P*<0.005 비열등성, *P*=0.10 우월성)
허혈성 뇌경색	1.22	0.93(0.76, 0.59-0.97; *P*=0.03)	1.34(1.10, 0.88-1.37; *P*=0.42)	1.42	1.34(0.94;0.75-1.17;*P*=0.581)	1.05	0.97(0.92,0.74-1.13;*P*=0.42)	1.25	1.25(1.00,0.83-1.19; *P*=0.97)	1.77(1.41,1.19-1.67;*P*<0.001)
출혈성 뇌경색	0.38	0.10(0.26, 0.14-0.49; *P*<0.001)	0.12(0.31, 0.17-0.56; *P*<0.001)	0.44	0.26(0.59;0.37-0.93;*P*=0.024)	0.47	0.24(0.51,0.35-0.75;*P*<0.001)	0.47	0.26(0.54,0.38-0.77; *P*<0.001)	0.16(0.33,0.22-0.50;*P*<0.001)

주요 출혈	3.61	3.40(0.94, 0.82–1.08; *P*=0.41)	2.92(0.80, 0.70–0.93; *P*=0.003)	3.45	3.60(1.04;0.90–2.30;*P*=0.58)	3.09	2.13(0.69,0.60–0.80;*P*(0.001)	3.43	2.75(0.80,0.71–0.91; *P*(0.001)	1.61(0.47,0.41–0.55;*P*(0.001)
두개내 출혈	0.77	0.32(0.42, 0.29–0.61; *P*(0.001)	0.23(0.29, 0.19–0.45; *P*(0.001)	0.74	0.49(0.67;0.47–0.93;*P*=0.02)	0.80	0.33(0.42,0.30–0.58;*P*(0.01)	0.85	0.39(0.47,0.34–0.63; *P*(0.001)	0.26(0.30,0.21–0.43;*P*(0.001)
소화기계 주요 출혈	1.09	1.60(1.48, 1.19–1.86; *P*(0.001)	1.13(1.04, 0.82–1.33; *P*=0.74)	1.24	2.00(1.61;1.30–1.99;*P*(0.001)	0.86	0.76(0.89,0.70–1.15;*P*=0.37)	1.23	1.51(1.23,1.02–1.50; *P*=0.03)	0.82(0.67,0.53–0.83;*P*(0.001)
심근 경색	0.64	0.81(1.27, 0.94–1.71; *P*=0.12)	0.82(1.29, 0.96–1.75; *P*=0.09)	1.12	0.91(0.81;0.63–1.06;*P*=0.12)	0.61	0.53(0.88,0.66–1.17;*P*=0.37)	0.75	0.70(0.94,0.74–1.19; *P*=0.60)	0.89(1.19,0.95–1.49;*P*=0.13)
총 사망	4.13	3.64(0.88, 0.77–1.00; *P*=0.051)	3.75(0.91, 0.80–1.03; *P*=0.13)	2.21	1.87(0.85;0.70–1.02;*P*=0.07)	3.94	3.52(0.89,0.80–0.99;*P*=0.047)	4.35	3.99(0.92,0.83–1.01; *P*=0.08)	3.80(0.87,0.79–0.96;*P*=0.006)

9.3.2.1 아픽사반

ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation) 연구에서,[340] 아픽사반 5mg을 매일 하루 2회 복용한 군과 비타민K 길항제를 복용한 군을 비교하여 보면, 아픽사반 투여가 뇌졸중이나 전신색전증을 21% 감소시켰고, 주요 출혈 사건을 31% 감소시켰으며, 모든 원인의 사망률을 11% 감소시켰다. 뇌졸중을 유형별로 살펴보면, 출혈성 뇌졸중과 두개내 출혈은 아픽사반군에서 더 낮은 발생률을 보였으나, 허혈성 뇌경색을 더 줄여주지는 못하였다. 위장관 출혈의 발생률은 양군에서 유사하였다.[366] 최근 발표된 메타 분석에서 아픽사반은 뇌졸중과 전신색전증을 예방하는데 와파린 대비 열등하지 않았고, 주요 출혈 사건 발생의 위험도는 와파린이나 다비가트란, 리바록사반보다 낮았다.[367,368] 국내 연구도 유사한 결과를 보였다.[362]

아픽사반은 심방세동에서 아스피린과 비교연구가 시행된 유일한 NOAC이다. 아픽사반은 아스피린에 비하여 뇌졸중이나 전신색전증을 55% 감소시켰고, 주요 출혈 사건이나 두개내 출혈은 차이가 없거나, 아주 근소한 차이만을 보였다.[363]

9.3.2.2 다비가트란

RE-LY 연구[338,342]에서 다비가트란 150 mg 1 일 2 회 복용한 환자군이 와파린에 비해 주요 출혈 사건에 유의한 차이가 없이 뇌졸중과 전신색전증이 35% 감소하였다. 저용량인 다비가트란 110 mg 1일 2회 투여는 와파린과 비교하여 뇌졸중 및 전신색전증 예방에는 차이가 없이 20% 적은 주요 출혈 발생률을 보여주었다. 두 가지 다비가트란 용량 모두 출혈성 뇌졸중과 두개내 출혈을 감소시켰지만 다비가트란 150 mg 1일 2회 복용은 허혈성 뇌졸중이 24%, 혈관 사망률이 12% 감소하는 효과를 보인 반면, 위장관 출혈은 50% 증가하였다. 다비가트란 복용량 모두에서 심근 경색 발생률의 유의하지 않은 수치 증가가 있었는데,[338,342] 이는 대규모 사후 승인 분석에서 재현되지 않았다.[356] 또한 이 관측 자료는 또한 고용량 (150mg 2회 투여) 다비가트란 투여 환자에게서 RE-LY 임상 시험에서 발견된 와파린 대비 다비가트란의 이점을 다시 보여주었다.[356] 다비가트란은 와파린과 비교하여 허혈성 뇌경색 및 전신색전증, 두개내출혈과 총 사망률을 감소시켰으며, 심근경색이나, 위장관 출혈로 인한 입원은 증가시키지 않았다.[362,369,368] 다비가트란은 국내에서 해독제(Idarucizumab, 상품명 Praxbind)를 사용할 수 있는 유일한 비타민K 비의존성 경구항응고제이다. Idarucizumab은 대규모 임상 연구를 통해서 효과의 신속성과 안전성이 검증된 바 있다.[370]

9.3.2.3 에독사반

ENGAGE AF-TIMI 48 연구[339]에서 에독사반 60 mg을 1일 1회 투여하거나 30 mg을 1일 1회 (특정 환자

에서 용량 감소, 표 13)투여한 환자군과 조정된 용량의 와파린 투여 환자군과 비교하였다.[371] 1일 1회 에독사반 60 mg은 와파린보다 열등하지 않았으며 (표 13), 치료 효과 분석에서 에독사반 60mg 1 일 1 회 투여군에서 와파린 투여군에 비해 뇌졸중과 전신색전증이 통계적으로 유의하게 21% 감소하였으며 주요 출혈 사건이 20% 감소하였다. 에독사반 30mg 1일 1회 투여는 뇌졸중과 전신색전증 예방에 대해서는 와파린보다 열등하지 않았으며 주요 출혈이 53% 감소하였다. 심혈 관계 사망은 에독사반 60mg 1일 1회 또는 에독사반 30mg 1회 1회 투여 환자군에서 와파린 투여 환자군에 비해 감소했다. 현재까지는 높은 용량 요법만이 심방세동의 뇌졸중 예방을 위해 승인되었다.

9.3.2.4 리바록사반

ROCKET-AF 연구[341]에서는 리바록사반 20 mg (Cockroft-Gault 공식에 의해 추정 된 크레아티닌 제거율 30-49 mL/min 환자는 15 mg으로 용량조정, 표 13)을 투여한 환자군과 와파린 투여군으로 무작위 배정하여 진행하였다. 리바록사반은 ITT(intention-to-treat) 분석에서 뇌졸중 및 전신색전증 예방 효과는 와파린보다 열등하지 않았고, 프로토콜에 따른 치료-효과 분석에서 뇌졸중 또는 전신색전증이 와파린대비 21% 감소하여 통계적 우월성을 보여주었다. 리바록사반은 와파린에 비해 사망률, 허혈성 뇌졸중 또는 주요 출혈 발생률을 감소시키지 않았다. 위장관 출혈의 증가가 있었지만 와파린에 비해 출혈성 뇌졸중과 두개내 출혈이 리바록사반에 비해 유의하게 감소했다. 인증 후 분석에서도 유사한 이벤트 비율이 보고 되었다.[372,373] 리바록사반은 와파린과 비교하여 허혈성 뇌경색 및 전신색전증, 두개내출혈과 총 사망률을 감소시켰으며, 심근경색이나, 위장관 출혈로 인한 입원은 증가시키지 않았다.[362,369,368]

9.3.2.5 다른 약제와의 상호 작용

새로운 경구용 항응고제의 용량 선택	다비가트란과 에독사반은 베라파밀과 복용시 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 NOAC을 감량한다.

NOAC은 와파린에 비해 음식 및 타 약제들과 상호 작용이 적다. 항부정맥제를 함께 복용 시 NOAC의 안정성과 효과에 대한 전향적 연구는 거의 없고, 단지 ENGAGE-AF 연구를 하위 분석한 연구에서 아미오다론을 복용하고 있던 환자에 있어서 에독사반이 와파린에 비해 허혈성 사건 발생이 통계적으로 유의하게 적었다는 보고가 있다.[374] 유럽 부정맥 학회에서는 약동학적 내용을 바탕으로 NOAC을 항부정맥제들과 같이 사용하게 되는 경우의 지침을 다음과 같이 제시하고 있다.[375] 일반적으로 디곡신과 베타 차단제는 NOAC과의 연관성이 잘 알려지지 않았다. 하지만, 딜티아젬, 베라파밀, 아미오다론, 드로네다론 및 퀴니딘은 NOAC이 위장관으로 흡수될 때 서로 상호작용을 일으킨다. 이는 P-glycoprotein 체계에 의한 것으로 NOAC의 혈중 농도를 10-100%까지 높일 수 있다.

아미오다론은 NOAC의 혈중 농도를 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 딜티아젬 같은 약물을 동시에 처방해야 하는 경우 용량을 감량하여야 하며 에독사반의 경우 아미오다론과 베라파밀을 같이 처방하는 경우 용량 감량이 필요하다.[375] 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.

딜티아젬은 NOAC과 상호 관계가 적다. 따라서 신장질환을 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 감소 때 주의해서 사용할 것을 권유하고 있다.

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

9.3.3 NOAC과 비타민K 길항제의 비교

와파린과 NOAC 모두 심방세동의 뇌졸중 예방에 효과적이다.[48] 와파린과 NOAC의 무작위 임상 연구에 포함된 NOAC 42,411명과 와파린 29,272명의 환자를 메타 분석한 결과에 따르면 NOAC은 와파린에 비

해 뇌졸중 또는 전신색전증 발생률을 19% 감소시켰다 (RR 0.81, 95 % CI 0.73- 0.91, *P*<0.0001). 이러한 효과는 주로 출혈성 뇌졸중의 감소에 기인하였다 (RR 0.49; 95 % CI 0.38-0.64, *P*<0.0001). 사망률은 NOAC군에서 10% 낮았으며 (RR 0.90; 95 % CI 0.85 - 0.95; *P*=0.0003), 두개내 출혈은 절반 (RR 0.48; 95 % CI 0.39 - 0.59; *P*<0.0001)이었지만, 위장관 출혈이 25% 더 많았다 (RR 1.25, 95 % CI 1.01 - 1.55, *P*=0.04).[48] NOAC의 뇌졸중 감소는 분석된 모든 소그룹에서 일관되게 관찰되었다. NOAC의 출혈 감소효과는 INR 조절이 잘 안 되는 병원 또는 지역에서 훨씬 더 크게 나타났다 (상호 작용 *P*=0.022). 특히, 와파린에 비해 NOAC의 두개내 출혈의 실질적인 감소는 INR 조절 수준과 무관한 것으로 보인다.[351,376]

9.3.4 TTR 70% 이상 환자 (Patients with time in therapeutic range of 〉70% on warfarin)

와파린 치료 강도가 잘 조절되는 환자 (time in therapeutic range, TTR 〉 70%)에서는 혈전 색전증 발생 위험이 낮다.[343,345,377] 유럽심장학회 Working Group on Thrombosis Anticoagulation Task Force에서는 평균 TTR이 70%를 넘도록 권고하고 있다.[348] 무작위배정 임상 연구에서는 뇌졸중과 출혈 발생에 대한 NOAC과 와파린을 비교를 할 때, TTR 높고 낮음과 관계없이 NOAC의 효능이 와파린 대비 유지되며, NOAC이 와파린에 비해 뇌강내 출혈을 유의하게 감소시켰다. TTR은 감염이나 입원, 심부전의 악화, 신기능 및 간기능의 악화에 따라 쉽게 변한다.

메타 분석에 따르면 와파린 대비 NOAC의 주요 출혈 감소 효과는 TTR 〈 66%군에서 상대 위험도는 0.69 (95% 신뢰구간 0.69-0.81), TTR ≥ 66%군에서는 상대 위험도는 0.93 (0.76-1.13) 으로 의미있게 좋았다. (interaction *P*=0.022)[48] 처음 등록시 TTR이 100%인 심방세동 환자가 중 SAMe-TT_2R_2 점수*가 0-2이고, TTR이 70%을 넘으면 출혈 및 색전증이 없음을 알 수 있었다.[358-360] TTR이 낮거나 변동폭이 심하면 혈전 색전이나 출혈 사건이 발생하게 된다.[360] SAMe-TT_2R_2 점수는 와파린을 주어 환자에게 혈전 색전이나 뇌강내 출혈의 위험을 겪게 하기 전에 NOAC치료와 와파린치료를 선택함에 있어서 도움을 줄 수 있겠다.

결국, 환자의 특성과 선호도가 고려되어야 하며 자주 INR 모니터를 하기 어렵거나 와파린과 상호 작용이 있는 식이, 약제 혹은 음주 등에 대한 조절이 어려운 환자의 경우, NOAC이 적절한 대안이 될 수 있겠다.

* SAMe-TT_2R_2 [Sex, Age 〈60 years, Medical history (at least two of the following: hypertension, diabetes, CAD/myocardial infarction, PAD, heart failure, previous stroke, pulmonary disease, hepatic, or renal disease), Treatment (interacting drugs, e.g. amiodarone for rhythm control), current Tobacco use (two points), Race (non-Caucasian, two points)]

9.3.5 항응고치료 순응도 (Adherence)

첫번째 추천	– 항응고치료는 약물 치료를 일부러 하지 않는 의도적인 비 순응도가 있는 환자들에게서는 사용되어서는 안 된다. – 인지장애 또는 기타 장애로 인해 의도하지 않은 비순응의 경우, 약상자나 가족 구성원의 관여 혹은 항응고 약물투여를 관찰하는 간병인의 참여와 같은 전략을 사용해 볼 수 있다. NOAC은 고정용량과 간단한 처방을 고려할 때 VKA 보다 더 적절할 것으로 사료된다. – 어떤 NOAC을 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 항응고치료 순응도가 떨어지는 것은 허혈성 및 출혈성 합병증의 위험성을 둘 다 증가시킨다.[378,379] NOAC은 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.[380]

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.[381-386] 다비가트란 순응도 데이터를 보고한 연구에서는 적용된 날짜의 비율 (처방한 대로 복용한 날 수)에 따라 양호한 순응도의 기준을 80% 이상으로 보았다.[381-383] 다른 규모가 작은 연구 (n=99) 에서는 다양한 추적관찰 기간 동안 88%의 다비가트란 약물 순응도를 보고했고, 반면 좀 더 큰 다른 연구들에서는 순응도 중앙값 율을 67-77%로 보고하였다.[381-383,385] 한 전향적 등록연구(n=1,204) 에서는 리바록사반의 전반적인 지속율을 81.5%로 보고하였다.[387.] 와파린과 비교했을 때, 1년 지속율은 다비가트란이 좀 더 좋았고 (63% vs. 39%), 6개월 비교는 리바록사반이 좀 더 좋았다.(81.5% vs. 68.3%)[384,386] 그러나 이 연구들의 치료 순응도 및 지속성의 다른 차이가 보인 것은 추적관찰 기간 및 방법론적, 인구통계학적, 그리고 임상적 차이에 기인할 것이다. 투약 요법 차이에 의한 지속성 유지율의 의미 있는 차이는 없었다.[388]

약 복용량은 일반적으로 1일 1회 또는 1일 2회 복용으로 크게 다르지만 투약 요법의 복잡성 혹은 투약 횟수를 줄이는 것이 반드시 순응도를 향상시키는 것은 아니다.[388-390] 약물 작용은 투약 빈도와 시간에 달려 있으며 NOAC 치료의 순응도를 높이기 위하여 1일 1회 또는 2회 투약을 지지할 증거는 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 (표 14). 전달방식 및 정보의 복잡성은 각 환자들에게 적용되어야 한다. 비 순응도의 잠재적 결과를 환자들에게 인지시켜 지속적인 순응도의 중요성이 환자들에게 전달되어야 한다. 순응도를 측정하는 것은 중요하다. 비 순응의 패턴과 이유를 확인하는 것은 순응도와 임상 결과를 증진시키기 위해 중요하다.[389]

표 14. 항응고제 복약 순응도를 높일 수 있는 환자 상담 전략

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

9.3.6 항응고요법의 대체 치료로 항혈소판제 사용이 가능한가

항혈소판제 단독 요법의 뇌졸중 예방 효과에 대한 근거는 매우 부족하다.[47,352,354] 비타민K 길항제는 뇌졸중, 전신색전증, 심근경색, 혈관질환에 의한 사망을 아스피린, 클로피도그렐을 이용한 항혈소판제 단독 혹은 복합 보다 더욱 효과적으로 예방한다 (아스피린의 연간 위험도는 5.6%인데 반하여 비타민K 길항제는 3.9%임).[391] TTR이 높은 경우에 이득이 좀 더 크다.[344] 항혈소판 치료는 출혈 위험도를 증가시키는데,[392] 특히 항혈소판제 중복 사용시 증가시켜서 (단독 1.3%, 중복 2.0%), 항응고제 단독으로 사용할 때와 동일하다.[363,391,393,394] 따라서 항혈소판제는 심방세동 뇌졸중 예방에 추천되지 않는다.

9.4 경피적 좌심방귀 폐색술 또는 외과적 좌심방귀 결찰술/제거술

1. 외과적인 좌심방귀 결찰술 또는 제거술 후에도 뇌졸중의 위험이 있는 심방세동 환자에서는 경구용 항응고제를 유지하는 것을 권고한다. (Class I, Level of evidence B).[395,396]
2. 좌심방귀 폐색술은 항응고요법의 금기인 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방 목적으로 고려해볼 수 있다. (예: 비가역적인 요인에 의한 주요 출혈 사건을 경험한 환자). (Class IIb, Level of evidence B) [397-399]
3. 심방세동 환자가 심장 수술을 받는 경우 뇌졸중 예방을 목적으로 외과적 좌심방귀 결찰술 또는 제거술을 고려해볼 수 있다. (Class IIb, Level of evidence B) [400]
4. 흉강경을 이용한 심방세동 수술을 받는 환자에서 외과적 좌심방귀 결찰술 또는 제거술을 고려해 볼 수 있다. (Class IIb, Level of evidence B) [401]

9.4.1 경피적 좌심방귀 폐색술

중재시술을 통한 경피적 좌심방귀 폐색술과 결찰술은 주로 등록연구나 관찰연구를 통해 결과들이 보고되었는데,[402-405] 유일하게 Watchman® 기구만이 경구용 항응고제인 비타민K 길항제와 전향적 무작위시험을 통해 치료효과 및 안전성을 비교한 연구 결과가 보고되었다.[397,399,406,407] 이 연구들(PROTECT AF, PREVAIL)을 통해서 좌심방귀 폐색술은 중등도 이상의 뇌졸중 위험도를 가진 환자들에서 뇌졸중을 예방하는 효과가 비타민K 길항제보다 열등하지 않으며, 장기간 추적 관찰을 보았을 때 출혈 위험도를 낮출 수 있음을 보고하였다. 이와 같은 결과는 대상 환자의 메타분석과 등록연구들에서도 확인할 수 있었다.[398,408] 그러나 좌심방귀 폐색술은 시술 중 심각한 합병증을 일으킬 수 있으며, 그 합병증 발생률은 보고에 따라 다양하다.[402,409-411] 하지만 최근 유럽의 대규모 등록연구 결과에 따르면 높은 시술 성공률(98%)과 허용할 수 있는 30일 합병증 발생률(4%)을 보고하고 있다.[412] 향후 다양한 기구의 개발 및 연구, 충분한 시술경험 축적으로 시술성적과 합병증은 더욱 개선될 것으로 예상된다.

과거에는 경구용 항응고제인 비타민K 길항제 투약으로 효과적인 뇌졸중 예방에 실패했거나 출혈성 합병증을 경험한 환자들이 현재는 새로 나온 경구용 항응고제인 비타민K 비의존성 경구용 항응고제로 비교적 효과적으로 치료받고 있다.[356,373,413] 그러나 장기적 항응고요법의 금기에 해당하는 환자 또는 적절한 항응고요법 중에도 뇌졸중이 발생되는 환자에서는 아직까지 뚜렷한 치료 방침은 없는 실정이다. 장기적 항응고요법의 금기에 해당하는 환자를 대상으로 Watchman®기구를 통해 시술한 ASAP 연구 결과, 경피적 좌심방귀 폐색술은 뇌졸중 발생률을 현격히 낮출 수 있음을 보여주었다.[399] 그러나 이와 같은 결과를 임상에 보편적으로 적용하기에 앞서 적절하게 설계된 연구를 통해 임상적, 통계적 의미를 확인하고 좌심방귀 폐색술이 어떤 환

자들에서 어떻게 사용되는 것이 최선인가에 대해 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

9.4.2 외과적인 방법을 통한 좌심방귀 결찰술 또는 제거술

외과적인 방법을 통한 좌심방귀 결찰술 또는 제거술은 지난 수십 년간 다양한 심장 수술에서 함께 사용되어 왔다. 외과적 좌심방귀 결찰술 또는 제거술에 대한 메타 분석 결과, 뇌졸중의 위험도 뿐만 아니라 사망률도 현격히 감소시킬 수 있음이 확인되었으나[414], 다른 관찰 연구 결과에서는 외과적인 좌심방귀 결찰술 또는 제거술 후 불완전한 폐색 또는 잔류 좌심방귀가 적지 않게 발견되며[415], 좌심방귀가 불완전하게 폐쇄되어 잔류 혈류가 있을 경우 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있는 것으로 보고하고 있다.[395,396,400,416,417] 외과적인 승모판 수술 환자를 대상으로 외과적 좌심방귀 제거술의 효과를 살펴본 소규모 연구 결과, 뇌졸중의 발생에 있어서 유의한 감소효과가 없는 것으로 나타났으므로 외과적인 좌심방귀 제거술 후에도 뇌졸중의 위험이 있는 환자에서는 장기적 항응고요법을 유지하는 것이 바람직하다고 권장하고 있다. 따라서 좌심방귀의 수술적 제거 후 장기적 항응고요법에 대하여는 현재 진행 중인 대규모 무작위 배정 연구 결과의 확인이 반드시 필요하겠다.[416]

10. 항응고 치료와 관련한 출혈

10.1 항응고 치료에 따른 출혈 최소화를 위한 전략

1. 중증의 출혈이 있는 심방세동 환자에서 출혈이 호전될 때까지 경구 항응고제 복용을 중단한다. (Class I, Level of evidence C)
2. 출혈 사건 발생 후 항응고제를 재 시작할 때에는 '다학제적 심방세동 팀'을 통하여 가능한 모든 방법 (다른 항응고제의 사용, 좌심방귀 폐색술, 출혈위험인자 교정, 뇌경색 위험인자 교정 등)에 대한 검토 후 치료방침을 결정해야 한다. (Class IIa, Level of evidence B) [418]
3. 항응고 치료를 받는 환자들에게 과도한 알코올 섭취를 피하도록 교육하고 치료를 할 수 있도록 한다. (Class IIa, Level of evidence C)
4. 항응고제를 복용중인 고혈압 환자에서 출혈 위험을 줄이기 위해 혈압을 잘 조절한다. (Class IIa, Level of evidence B) [419]
5. 위장관 출혈위험이 높은 경우, 와파린 또는 다비가트란 150mg 1일 2회, 리바록사반 20mg 1일 1회, 에독사반 60mg 1일 1회를 제외한 나머지 NOAC 조합이 선호된다. (Class IIa, Level of evidence B) [315,339,356,366,420–422]
6. 출혈 위험을 줄이기 위해 75세 이상 고령의 환자에서 다비가트란을 쓰는 경우 용량을 줄인다 (110mg 1일 2회). (Class IIb, Level of evidence B) [315]
7. 와파린 치료를 시작할 때 유전자 검사를 하는 것은 추천되지 않는다. (Class III, Level of evidence B) [423]
8. 수술로 인해 항응고치료의 중단이 필요한 경우, 헤파린으로 연결치료를 하는 것은 인공판막을 가지고 있는 환자들을 제외하고는 큰 이득이 없는 것으로 보인다. (Class III, Level of evidence B)[424, 425]

이전의 다양한 메타분석에 의하면 와파린 사용자의 연간 주요출혈 발생률은 2.0~2.1%/year로 알려져 있다.[426] 우리나라 환자들을 분석하였을 때 항응고제를 사용하는 심방세동 환자의 연간 뇌출혈 발생률은 약제에 따라 0.5~1.3%/year로 알려져 있다.[362] 따라서 교정 가능한 출혈 위험인자를 적극적으로 치료하는 것이 항응고제 복용 환자의 합병증 예방에 무척 중요하다.

10.1.1 조절되지 않는 고혈압

항응고제를 사용하는 환자의 혈압이 잘 조절되지 않으면 출혈 합병증이 증가할 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 항응고치료를 받는 심방세동 환자에서 수축기 혈압이 잘 유지되도록 하는 것이 매우 중요하다.[427] 혈압 조절은 고혈압 치료의 최신 가이드라인에 따른다.[428]

10.1.2 출혈 과거력

항응고제를 사용하는 모든 환자에서 이전에 출혈을 경험하였는지 빈혈이 동반되었는지 확인하는 것은 중요하다. 항응고제 사용 환자에서 가장 흔한 출혈 합병증은 위장관계 출혈이다. NOAC 제제의 3상 연구에서, 와파린과 비교하여 다비가트란 150mg 1일 2회,[315] 리바록사반 20mg 1일 1회[429] 혹은 에독사반 60mg 1일 1회[339] 용법을 사용하였을 때 위장관계 출혈 위험도가 상승하였다. 또한 다비가트란 110mg 1일 2회[315] 혹은 아픽사반 5mg 1일 2회[340] 용법은 출혈 합병증에 있어 와파린과 동등한 안전성을 보인 바 있다. 하지만 최근의 현실 세계 연구들에서 NOAC 제제들 모두 와파린과 동등한 뇌졸중 예방 효과를 보이면서도 출혈 위험에 있어 안전함이 확인되고 국내 연구에도 동일한 결과를 보였다.[361,430 362 368]

출혈 병력이 있었던 사람이라 하더라도 해당 출혈의 원인인자가 확실히 교정되었다면 항응고제를 다시 사용할 수 있다. 출혈 합병증 중 가장 위중하다고 할 수 있는 뇌출혈 합병증이라 하더라도 그 원인이 분명하고 (예: 조절되지 않은 고혈압 등) 치료에 의해 교정되었다면 항응고제를 다시 사용할 수 있다.[413,431 432-434]

10.1.3 불안정한 INR 및 적절한 NOAC 용량

항응고제로 와파린을 복용하는 환자의 경우 INR 조절이 잘 되지 않으면 출혈 합병증의 위험이 상승할 수 있음이 잘 알려져 있다.[344,345] INR 조절 목표는 2.0은 넘되 3.0은 넘지 않는 것이며 이러한 적정 수치를 치료 기간 중 70% 이상의 기간 동안 유지하기를 권고한다.[435] 이러한 목표가 잘 지켜지지 않을 경우에는 와파린 대신 NOAC 제제로의 변경을 고려해야 한다.[348] 특히 아시아인에서는 INR 조절이 잘 되지 않는 것으로 알려져 있어

와파린을 사용하고자 한다면 정기적인 INR 모니터링에 유의해야 한다.[436] NOAC 제제의 용량 감량 여부는 나이, 몸무게, 신기능 등을 고려하는 사용지침에 맞게 적용해야 출혈 합병증을 최소화할 수 있다 (표 13).

10.1.4 알코올 남용

알코올 남용은 항응고 치료를 받는 환자들에게 낮은 약물 순응도, 간질환, 정맥류 출혈, 주요 외상의 위험과 같은 원인들로 인해 출혈의 위험을 높인다.[327] 심한 알코올 남용과 폭음 습관은 경구 항응고 치료를 받아야 하는 사람들에게 꼭 고쳐야 할 습관이다.

10.1.5 낙상과 치매

심방세동 환자들에게 낙상과 치매가 직접적으로 뇌출혈을 증가시킨다는 증거는 아직 없지만, 높은 사망률과 관련이 있다.[437,438] 그러므로 항응고 치료는 심한 낙상의 위험이 높거나 (간질 혹은 여러 위축으로 인해 쉽게 넘어질 수 있는 사람) 보호자가 없어 약물 순응도를 알 수 없는 치매 환자들에게는 중지해야 한다.

10.1.6 유전자 검사

와파린의 대사에는 여러 음식 및 약물과의 상호 작용 뿐만 아니라 많은 유전체 변이들이 관여한다.[423] 이전에 와파린의 사용 용량을 조절하기 위한 유전자 정보의 유용성에 대해 여러 임상 연구가 시행되었다.[439-441] 그 연구들에서 유전자 검사는 와파린을 투여 받는 환자들에게 출혈의 위험과 적절한 항응고 치료적 범위 기간에 미치는 영향이 미미하였다. 따라서 유전자 검사는 현재 더 이상 임상에서 추천되지는 않는다.[442]

10.1.7 헤파린 연결치료의 역할

대부분의 심혈관 질환 중재술 (경피적 관동맥 중재술 혹은 이식형 인공심박동기 삽입술) 은 항응고 치료를 유지한 상태에서 안전하게 시행될 수 있다. 항응고치료의 중단이 필요한 경우에, 헤파린연결치료(heparin bridging therapy)를 하는 것은 인공판막을 가지고 있는 환자들을 제외하고는 이득이 되지 않는다. 1884명의 심방세동 환자를 대상으로 한 무작위 연구에서 헤파린연결치료를 안 하는 것이 하는 것에 비하여 동맥 색전증 발생 (각각 0.4% 와 0.3%) 위험은 차이가 없었고, 주요 출혈 위험이 의미 있게 낮았다(각각 1.3%와 3.2%).[424] 국내 연구에서도 동일한 결과가 보고되었다.[425] 항응고치료 중단은 뇌졸중의 예방을 위해 최소한으로 시행되어야 한다.

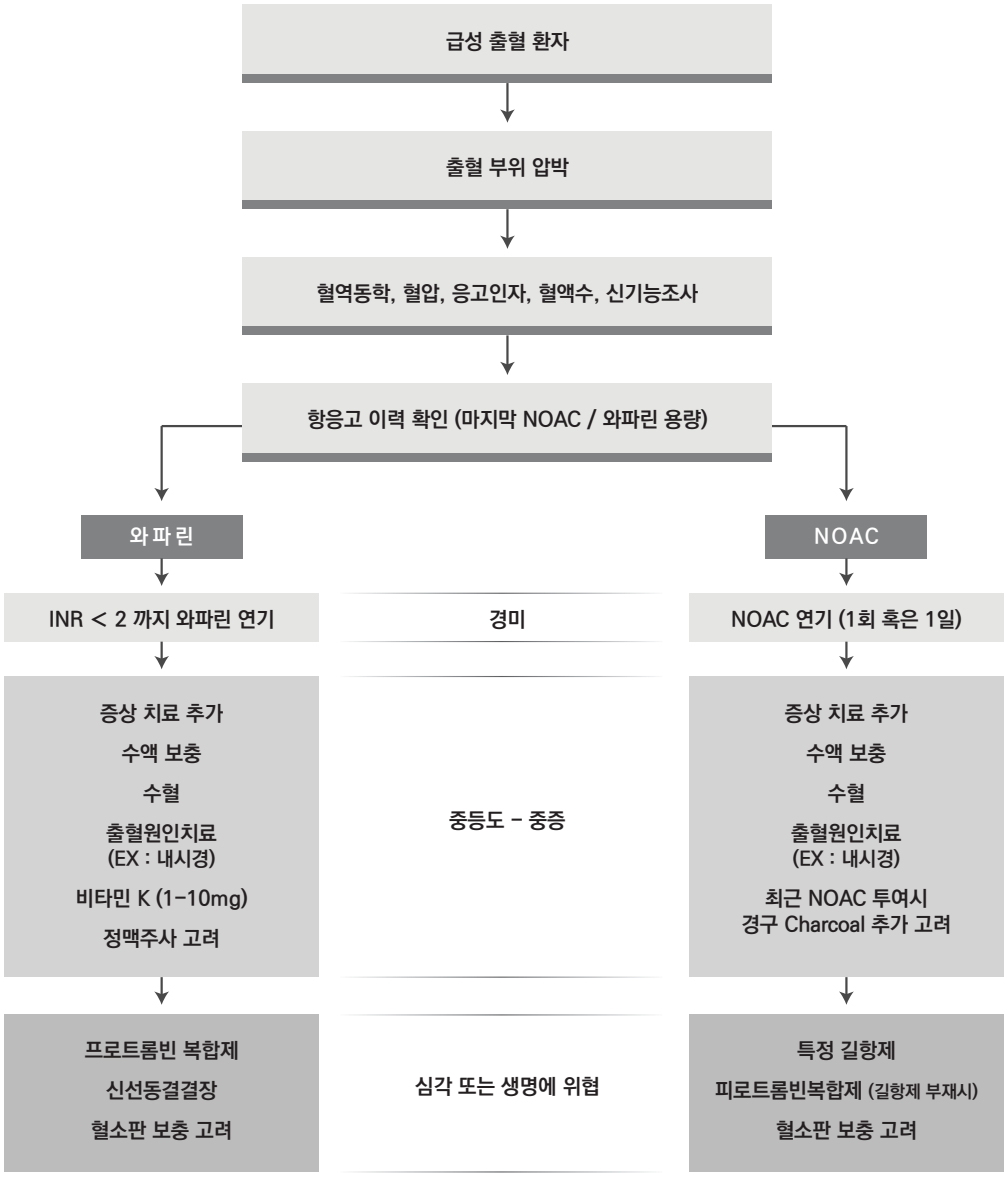
10.2 심방세동 환자의 출혈시 치료

10.2.1 경증, 중등, 중증 출혈시 치료

항응고 치료 중인 심방세동 환자에서 출혈이 발생할 경우 전반적인 평가는 출혈 병소, 출혈 시간, 출혈의 중증도, 마지막으로 항응고제를 복용한 시간, 그리고 만성신질환, 알코올남용, 현재 복용중인 약 등과 같이 출혈에 영향을 줄 수 있는 다른 위험 요인들이 함께 포함되어 평가가 이루어져야 한다. 검사실 검사는 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈소판 수, 신기능 검사가 이루어져야 하고 와파린 복용중인 환자에서는 PT, aPTT 검사도 포함되어야 한다. 다비가트란을 복용중인 환자는 aPTT 외 검사는 유용한 정보를 제공하지 않으므로, aPTT 검사만 시행한다. 다비가트란을 복용중인 경우 diluted thrombin time (HEMOCLOT), anti-factor Xa 분석, factor Xa inhibitor 분석과 같은 특이적인 검사가 존재하지만 항상 이용 가능한 것은 아니며 출혈 관리에 있어 불필요한 경우가 많다.[443,444]

경구 항응고제를 복용하는 환자에서 급성출혈 발생시 출혈의 정도에 치료 전략을 수행할 수 있다 (그림 6). 경증의 출혈 사건 발생시 출혈 부위 직접 압박이나 지혈을 위한 간단한 수술적 치료 같은 보존적 요법을 시행하고, 와파린을 복용하는 경우 잠시 복용을 중단하도록 한다. NOAC의 경우 대개 짧은 반감기를 가지고 있기 때문에, 복용을 중단할 경우 12~24시간 이내에 출혈이 멈출 것으로 예상된다. 중등도의 출혈 사건은 수혈이나 수액치료가 필요할 수 있으며, 즉시 출혈 원인에 대한 진단과 치료가 이루어지도록 한다 (예: 내시경). 만약 NOAC을 복용한지 2~4시간 이내라면 숯 (charcoal) 복용이나 위세척이 도움이 될 수 있다. 혈액 투석은 다비가트란의 경우 유용하지만 다른 NOAC의 경우 덜 효과적이다.

그림 6. 항응고제 투여 환자에서 급성 출혈의 치료



즉각적인 항혈전 효과에 대한 반전(reversal) 치료는 중증의 출혈이나 생명을 위협하는 출혈 사건 발생시 시행된다. 생명을 위협하는 출혈을 관리하기 위해 각 기관에서 적절한 절차를 마련하여 출혈 초기에 즉각적인 조치가 이루어져야 한다. 와파린의 경우 비타민K 투여 보다 신선동결혈장 (fresh frozen plasma, 이상 FFP) 수혈이 훨씬 빠르게 응고기능을 회복시키고, 프로트롬빈 복합제제(prothrombin complex concentrates, 이상

PCC)를 주면 더 빠르게 응고기능을 회복시킨다.[445] Registry data는 와파린 투여로 INR 〉 1.3 인 환자에서 FFP와 PCC 동시 투여가 두개내 출혈에서 사망률을 낮추었다는 보고가 있다.[446] 188명을 대상으로 한 다기관 연구에서 급히 수술을 받아야 하거나 침습적인 시술을 받는 환자에서 4가지 factor로 구성된 PCC를 주었을 때, 혈장만 주었을 때 보다 INR을 원래대로 되돌리는데 훨씬 효과적이고 지혈이 잘 되었고 보고하였다.[447] 따라서 만약 특별한 길항제가 없는 NOAC을 이용하는 환자라면 중증도의 출혈시 PCC 투여를 고려해 볼 수 있다.

현재까지 상용화된 유일한 NOAC 길항제는 다비가트란 길항제인 Idarucizumab이다. Idarucizumab은 다비가트란에 붙는 항체이고, 빠르게 용량 의존적으로 작용하며 과도한 응고를 유발하지 않고, 프로트롬빈 합성을 촉진하지 않는다.[448] Andexanet alpha는 효소 활성이 결핍 된 변형된 재조합 Xa 인자이며, 건강한 성인에서 factor Xa 항응고제의 항응고 효과를 되돌리며, 기전은 알 수 없지만 일시적으로 혈액 응고 검사 수치를 증가시킨다.[449] 그 외에 ciraparatag(PER977)은 현재 개발 중이고, 트롬빈 저해제와 factor Xa 저해제를 직접적으로 역전시키고, enoxaparin은 간접적으로 역전시킨다.[450] 이러한 약제의 임상적 유용성은 더 연구가 필요하다.

10.2.2 출혈 위험이 높은 심방세동 환자에서 경구 항응고제

출혈을 조절하기 위해서는 항응고제 복용을 중단해야 하지만, 출혈 사건 이후 장기간 경구 항응고제를 중단해야 하는 경우는 거의 없다. 경증의 출혈이 경구 항응고제를 중단해야 하는 이유일 때는 항응고제의 종류를 바꾸는 것이 합리적이다. 주요 출혈을 야기하는 원인들 (조절되지 않는 고혈압, 위장관 궤양, 뇌동맥류 등)은 치료 가능한 경우가 많다. 출혈 사건 이후 항응고제의 재 시작 여부는 임상적 상황에 따라 결정한다.[413,451]

경구 항응고제의 중단 및 재개를 포함한 다소 어려운 결정은 뇌졸중 재발 예방과 출혈 위험성을 고려하여 전문팀에서 결정하는 게 좋다. 일부 환자의 경우 좌심방귀 제거나 폐쇄가 대안이 될 수도 있다.

10.2.3 수술 전 NOAC의 중단

출혈의 위험성이 큰 수술이나 주요 장기의 수술의 경우에는 48시간 전에 NOAC을 중단하고 중등도의 출혈위험성이 있는 수술/시술의 경우에는 24시간 전에 중단한다. 긴급 수술의 경우라도 마지막 NOAC 복용 후 최소 12시간 후에 수술을 하는 것이 좋다. 다비가트란의 경우에는 신기능이 저하된 환자에서는 약물의 배설이 느리므로 조금 더 일찍 (최장 96시간 전) NOAC을 중단하는 것이 좋다 (표 15). 다비가트란은 길항제인 idarucizumab이 상용화되어 있으므로 응급 수술이 필요한 경우 이를 사용하여 항응고 효과를 역전시킨 후 수술을 진행할 수 있다.[448]

표 15. 수술 전 NOAC의 중단 기간

	다비가트란		아픽사반, 에독사반, 리바록사반	
	저위험 수술	고위험 수술	저위험 수술	고위험 수술
크레아티닌 청소율 〉80mL/min	24시간	48시간	24시간	48시간
크레아티닌 청소율 50- 80mL/min	36시간	72시간	24시간	48시간
크레아티닌 청소율 30-50mL/min	48시간	96시간	24시간	48시간
크레아티닌 청소율 15-30mL/min	적응증 아님	적응증 아님	36 시간	48시간

11. 뇌졸중 및 출혈 고위험군 환자의 항응고 치료

11.1 관상동맥질환 환자

첫번째 추천	안정형 관상동맥 질환과 심방세동을 같이 가진 환자에서 NOAC 단독요법을 추천한다. 모든 NOAC을 사용할 수 있다.
두번째 추천	개인적인 위험도 분석과 관상동맥 질환의 진행 정도에 따라 아스피린을 장기적으로 사용할 수 있다.

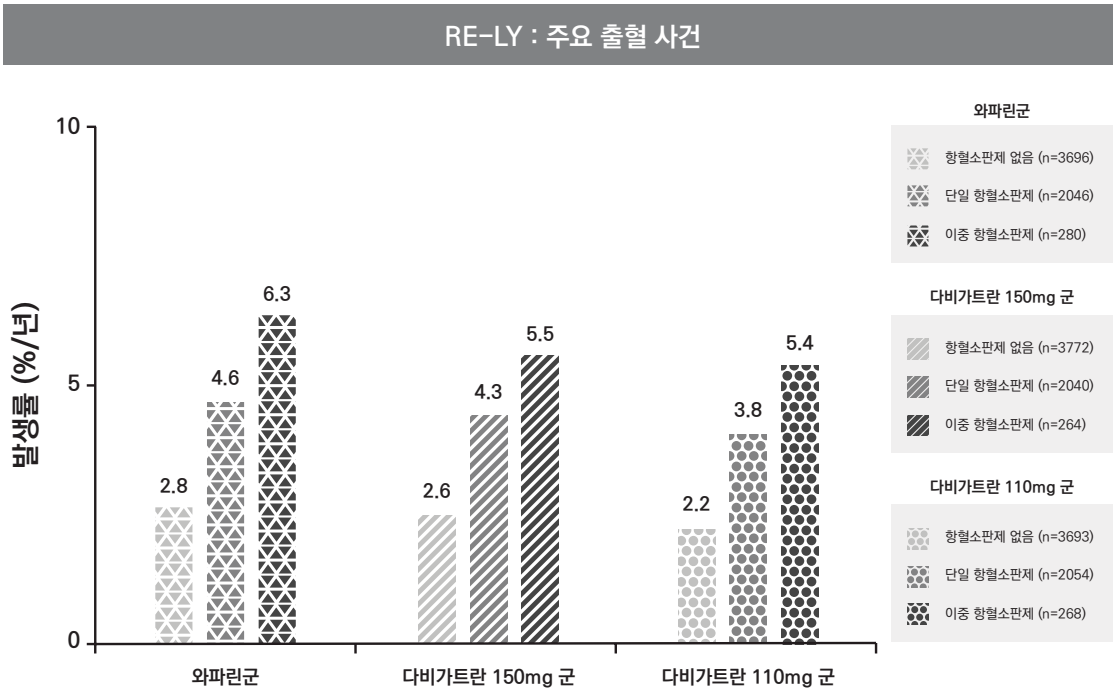
심방세동 환자에서 관상동맥 질환의 유병율은 연구자에 따라 차이가 있으나 전 세계적으로 18.1%-46.5% 정도이며, [33,452-454] 우리나라는 소규모 연구라는 제한점이 있지만12.5 % [81,455] 정도로 외국에 비해 조금 낮다. 심방세동은 심근경색의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다.[456] 심방세동이 기저에 있던 환자에서 관상동맥질환이 발생하였을 때, 항혈소판약제와 항응고제를 동시에 사용해야 하고, 이에 따라 출혈 위험성이 증가하게 된다. 또한 2개의 항혈소판약제를 동시에 사용할 때, 위험성은 더 증가하게 된다.[353,457,458]

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 있고, 출혈사건은 와파린을 추가한 군에서 증가하였으나, 뇌경색, 주된 심장 사건은 감소하였다.[459] NOAC인 리바록사반, 다비가트란, 아픽사반, 에독사반을 사용한 3상 연구들의 메타분석에서 심근경색의 병력이 있는 환자가 15% 포함되었으며,[48] 와파린 단독치료와 NOAC 단독치료 모두에서 급성 관상동맥 사건은 거의 발생하지 않았다 (<1.5%/년). 그러나 다비가트란을 이용한 RE-LY 연구의 하부 분석에서 병용하는 항혈소판약제의 수가 많아질수록 와파린군과 다비가트란 군에서 모두 출혈 경향이 의미 있게 증가함을 보고하였다(그림 7).[353]

심방세동과 관상동맥 질환을 모두 가진 환자에서 와파린보다 NOAC이 더 효과적이라는 명확한 보고가 없다. 다비가트란이 대규모 FDA Medicare 분석에서 와파린과 비교하여 심근경색의 위험도를 증가시키지 않았

으나,[356] 일부에서는 RE-LY 연구에서 보고된 것처럼 급성 심근경색의 위험도가 증가시킬 수 있음의 우려도 있다.[460]

그림 7. RE-LY 연구의 사후 분석



11.2 말초혈관질환 환자

첫번째 추천	말초혈관 질환이 동반된 심방세동 환자에서 항응고 치료의 기준은 CHA_2DS_2-VASc score를 이용한다.
두번째 추천	스텐트 삽입을 하지 않은 말초혈관 질환이 동반된 심방세동 환자에서 CHA_2DS_2-VASc score ≥ 2 인 경우 항응고 치료 단독 요법이 추천된다.
세번째 추천	항혈소판약제를 포함한 복합요법을 하는 경우에는 제한적으로 (1개월 이내) 사용하여야 한다.

고령은 심방세동과 말초혈관 질환의 강한 위험인자이기 때문에 두 질병이 같이 존재할 가능성은 상당히 높다. Cardiovascular Health Study에서 말초혈관 질환은 심방세동의 위험인자로 보고되었다 (위험도 1.52, P 〈 0.01).[461] 말초혈관질환으로 입원한 41,882명의 환자 중 심방세동의 유병율은 13%였다.[10] 심방세동이 있는 환자는 좀 더 고령이며, 고혈압, 여성, 당뇨, 만성신질환, 관상동맥질환 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.[462,463] REACH registry에서 심방세동은 말초혈관 질환 환자에서 약 10% 정도로 보고되었고, 심부전, 불안정 협심증, 심각한 출혈의 발생이 더 높았다.[464]

말초혈관질환이 동반된 심방세동 환자에서 항응고 치료의 적응증은 마찬가지로 CHA_2DS_2-VASc 점수 2점 이상이다. 중요한 점은 말초혈관질환이 1점을 차지하므로 다른 위험인자가 1개 더 있으면 항응고 치료의 적응증이 된다. 심방세동과 말초혈관이 있는 환자에서 스텐트 삽입을 하지 않았다면 항응고 치료 단독요법을 하면 된다. 심방세동 및 말초혈관 질환이 있는 환자에서 NOAC의 연구는 아직 많지 않다. ROCKET AF 연구에서 와파린 대비 리바록사반을 사용하였을 때 주요/비주요 출혈은 말초혈관질환이 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.[465] ARISTOTLE 연구에서 아픽사반을 사용하였을 때 와파린 대비 주요/비주요 출혈 발생율은 말초혈관 질환이 없는 환자에서는 유의한 감소가 있었던 [위험도 0.65 (95% CI 0.58-0.73); interaction *P*=0.03] 반면 말초혈관질환이 있는 환자에서는 유의한 감소를 보이지 않았다 [위험도 1.05, (95% CI 0.69-1.58)].[466] 에독사반을 이용한 무작위 임상 시험은 현재 진행 중이다.[467]

항혈소판 약제와의 복합 요법은 관상동맥질환이 동반되거나 말초혈관 병변을 스텐트 시술을 하는 경우로 제한적으로 하여야 한다. 항혈소판 약제와의 복합 요법 기간은 임상 적응증, 출혈 위험성 등을 고려하여 가능한 제한적으로 (1개월) 사용 해야 한다.[468,469] 무릎 이하 혈관에 스텐트를 하거나 혈전의 위험성이 높은 복잡한 병변을 제외하고는 3제 복합요법 [아스피린, P2Y12억제제, 항응고약제]은 사용을 하지 않는 것이 좋다. 와파린를 사용하는 경우 INR을 2.0-2.5 정도로 모니터를 하여야 하며 NOAC을 사용하는 경우 항혈소판약제를 같이 사용한다면 저용량 NOAC을 사용하여야 하겠다.[469,470]

11.3 관상동맥 스텐트 삽입술 환자

1. 심방세동이 동반된 안정형 협심증 환자에서 관상동맥 스텐트 삽입 후 1달간은 아스피린, 클로피도그렐, 경구항응고제의 3제 요법이 추천된다. (Class IIa, Level of evidence B)
2. 심방세동이 동반된 급성 관동맥증후군 환자에서 관상동맥 스텐트 삽입 후 1~6개월간은 아스피린, 클로피도그렐, 경구항응고제의 3제 요법이 추천된다. (Class IIa, Level of evidence C).
3. 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 심방세동 환자에서 3제 요법은 수치가 잘 조절되는 와파린 (TTR〉70%, INR range 2.0–2.5) 또는 NOAC 모두 가능하다. (Class IIa, Level of evidence C)
4. 3제 복합요법 (항응고제+ 아스피린+클로피도그렐)을 일정기간 사용하다가 2제 요법 (항응고약제+단일 항혈소판약제, 클로피도그렐이 선호됨)으로 변경하고 1년 후에는 항응고약제 단일 요법이 추천된다. (Class IIa, Level of evidence C)
5. 심방세동이 동반된 급성 관동맥증후군 환자에서 관상동맥 스텐트 삽입을 하지 않았다면, 12개월까지 항혈소판제와 경구항응고제의 2제 요법이 추천된다. (Class IIa, Level of evidence C).
6. 심방세동이 동반된 안정형 협심증 또는 급성 관동맥증후군 환자에서 관상동맥 스텐트 삽입술 후 다비가트란 또는 리바록사반과 항혈소판제의 2제 요법을 고려할 수 있다. (Class IIa, Level of evidence B)
7. 3제 복합요법을 할 때 프라수그렐(prasugrel) 또는 티카그레러(ticagrelor)는 클로피도그렐과 비교하였을 때 출혈 위험이 높으며 아직 근거가 충분하지 않기 때문에 추천되지 않는다. (Class III, Level of evidence B)
8. NOAC을 이중 항혈소판 약제와 같이 사용할 때는 가능하면 저용량 (다비가트란 110mg 1일 2회, 리바록사반 15mg 1일 1회, 아픽사반 2.5mg 1일 2회, 에독사반 30mg 1일 1회) 이 추천된다. (Class IIa, Level of evidence C)

관상동맥질환이 동반된 심방세동 환자들은 관상동맥 스텐트 삽입술이 필요할 수 있고, 이 경우 뇌경색을 예방하기 위한 항응고 치료와 스텐트내 혈전증을 예방하기 위한 이중 항혈소판 약제요법은 출혈 위험 (특히 두개내 출혈)을 예방하기 위해 균형을 맞추는 것이 중요하다. 항응고제 단일 요법에 비해서 이중 항혈소판제를 추가하는 것은 출혈 위험을 적어도 2-3배 증가시킨다. 따라서 먼저 출혈 위험이 높지 않은지 평가를 해야 하며 항응고 치료 적응증이 맞는지 다시 한번 확인해야 한다. 프로톤 펌프 억제제를 사용하여 위장관 보호를 하는 것이 추천된다. 항응고제를 처방할 때에는 와파린 [time in therapeutic range (TTR) 〉70%; INR range 2.0-2.5] 또는 NOAC 모두 가능하다. 와파린의 용량은 목표 INR 수치에서 낮은 편으로 조절되도록 잘 모니터 하여야 하며 NOAC을 처방할 때는 저용량이 추천된다.

현재까지는 심방세동이 있으면서 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 경우에는3제 복합요법 (항응고제+아스피

린+클로피도그렐)을 일정 기간 사용하다가 2제 요법 (항응고제+단일 항혈소판약제, 클로피도글렐이 선호됨)으로 변경하는 것이 추천된다. (그림 8, 그림 9). 3제 복합요법을 할 때 prasugrel 또는 ticagrelor은 클로피도글렐과 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.

3제 복합요법을 할 때 프라수그렐(prasugrel) 또는 티카그레러(ticagrelor)는 클로피도그렐과 비교하였을 때 출혈 위험이 높으며 아직 근거가 충분하지 않기 때문에 추천되지 않는다.[471] 복합요법의 적절한 기간은 명확하지 않지만 기간이 길어지면 출혈 위험이 높아지기 때문에 가능한 짧게 사용하는 것이 좋다. 최근 급성 관동맥 증후군이 있었던 30,866명을 포함한 메타분석에서 NOAC을 단일 (4,135명) 또는 이중 항혈소판 약제 (26,731명)에 추가하는 것의 영향을 분석하였다.[472] NOAC의 추가는 심방세동이 없는 환자에서는 허혈 위험을 약간 감소 시킨 것에 반해 출혈 위험은 79-134% 정도 증가 시켰다. 따라서 3제 복합요법의 기간은 최소화 하여야 하며 환자가 안정적이라면 1년 후에는 항응고 약제 단일 요법이 추천된다.

WOEST연구에서 클로피도그렐과 항응고제는 유지하면서 아스피린을 제외하는 것에 대해 분석하였다.[473] 항응고 치료를 하면서 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 573명의 환자(심방세동 환자70%) 가 2제 요법과 3제 복합요법으로 무작위 분류 되었다. 2제 요법 군에서 출혈 발생률은 낮은 반면 심근경색, 뇌경색, 재관류율, 스텐트내 혈전의 발생률은 양군 간에 큰 차이가 없었다. 1년째 사망률 또한 2제 요법 군에서 더 낮았다 (2.5% vs. 6.4%). 클로피도그렐과 항응고제를 사용한 2제 요법은 출혈 위험이 높은 경우 대안이 될 수 있지만 뇌경색, 급성 관동맥 증후군 재발 위험에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다.[474]

대부분의 NOAC을 연구한 3상 연구에서 관상동맥 시술을 받은 환자에게서 아스피린 (≤100mg/day)을 함께 사용하는 것을 허용하였으나 RE-LY 연구에서는 상당히 많은 환자에서 클로피도그렐은 함께 사용하면서 아스피린은 사용하지 않는 경우도 포함되었다.[475] 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 심방세동 환자에서 리바록사반 (15mg 1일 1회 복용)과 P2Y12 억제제, 리바록사반 (2.5mg 1일 2회 복용)과 이중 항혈소판 약제, 와파린과 이중 항혈소판 약제를 비교하는 무작위 연구 PIONEER-AF PCI결과가 발표되었다.[458] 임상적으로 중요한 출혈 발생율은 와파린군 대비 두 가지 용량의 리바록사반군에서 적었다. 리바록사반군과 와파린군 모두에서 뇌졸중을 포함한 주요 심뇌혈관사건의 차이는 없었다. 하지만 3상 연구에서 허가된 용량 이하의 용량 (리바록사반 2.5mg 1일 2회 복용)은 심방세동 환자에서 뇌경색 예방을 위해 추천되지 않는다. RE-DUAL PCI 연구에서 와파린과 이중 항혈소판 약제, 다비가트란 (110mg 1일 2회)과 P2Y12 억제제, 다비가트란 (150mg 1일 2회)과 P2Y12 억제제를 비교 연구하였다.[457] 마찬가지로 주요 출혈 발생율은 와파린군 대비 두 가지 용량의 다비가트란 군에서 적었고, 뇌졸중을 포함한 주요 심뇌혈관사건의 차이는 없었다. 현재 다른 NOAC을 사용한 연구는 진행 중이다. 아픽사반 또는 에독사반을 사용한 비슷한 디자인의 연구가 진행 중이며, 향후 NOAC을 포함한 2제 요법이 3제 요법을 대체할 가능성이 있다.[476]

그림 8. 항응고 치료가 필요한 급성 관동맥 증후군 심방세동 환자

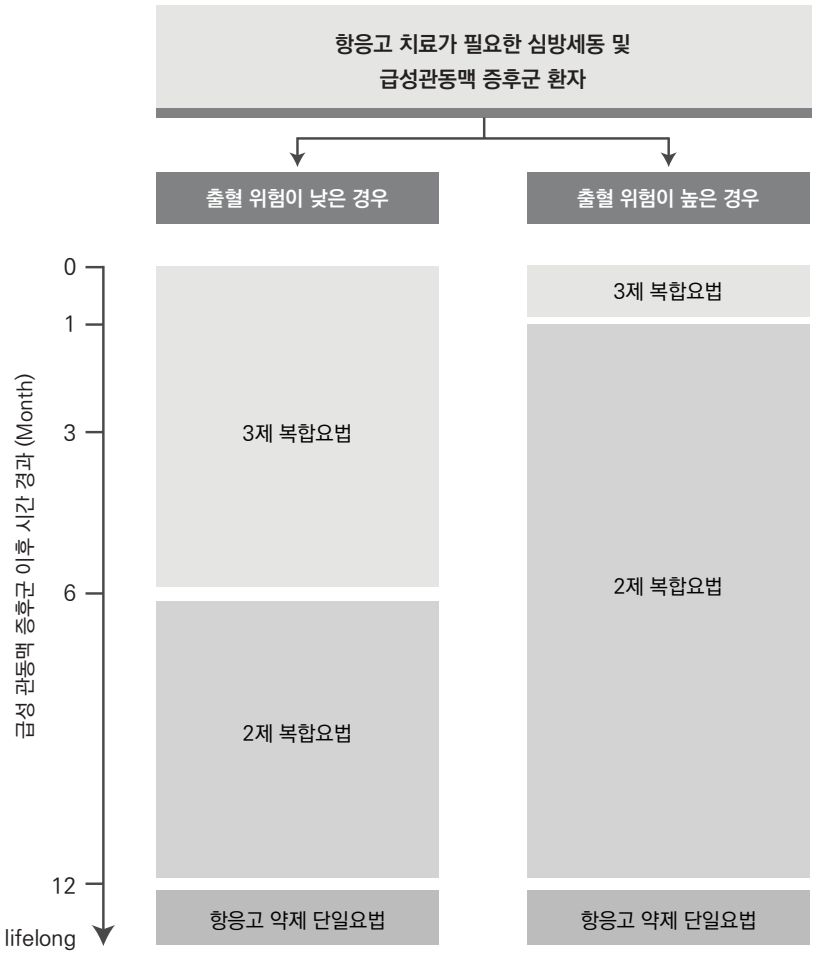
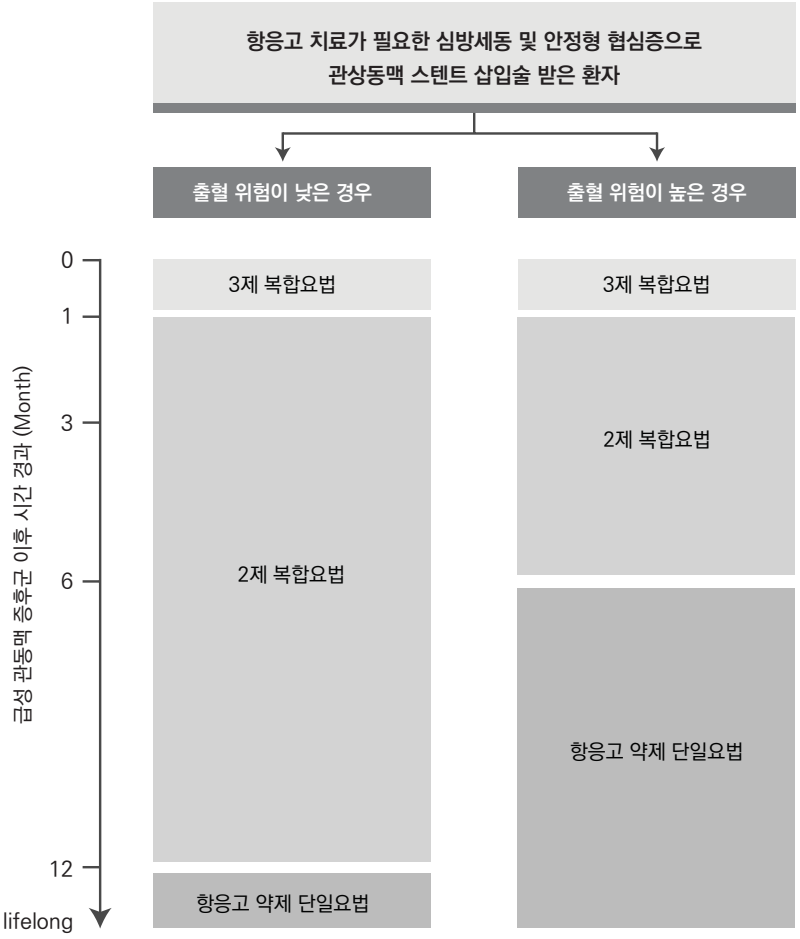


그림 9. 항응고 치료가 필요한 안정성 협심증으로 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 심방세동 환자



11.4 만성 신질환 환자에서 경구항응고요법

첫번째 추천	중등도로 신장 기능이 저하되어 있는 (크레아티닌 청소율 30–50 mL/min) CHA_2DS_2–VASc 점수 2점 이상인 심방세동 환자에서 저용량의 NOAC을 투여한다. 단 아픽사반의 경우 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL 이면서, 나이 ≥ 80세 또는 체중 ≤ 60 kg 이면, 2.5 mg 1일 2회로 감량한다.
두번째 추천	중등도로 신장 기능이 저하되어 있는 (크레아티닌 청소율 30–50 mL/min) CHA_2DS_2–VASc 점수 2점 이상인 심방세동 환자에서 와파린을 투여한다.
추천되지 않음	중증의 신장 기능 저하 환자에서의 NOAC 사용은 추천되지 않는다.

첫번째 추천	크레아티닌 청소율 〉 90 mL/min 인 심방세동 환자는 다비가트란 150 mg 1일 2회, 리바록사반 20 mg 1일 1회, 혹은 아픽사반 5 mg 1일 2회 투여할 수 있다. NOAC을 와파린에 비하여 선호하지는 않는다.
두번째 추천	에독사반 60 mg 1일 2회 (미국에서는 FDA 적응증 바탕으로 추천 않는다)

심방세동 환자에서 만성신질환을 가진 환자는 약 14.3% 이며,[293] 이중 말기신질환 환자는 1.5% 이다.[295] 만성신질환 환자들은 뇌경색의 위험성뿐만 아니라 출혈의 위험성도 높다.[477-480] CHA_2DS_2-VASc 점수 2점 이상인 경우, 항응고제 투여의 명백한 금기 사항이 없다면 항응고제 투여가 필요하며, CHA_2DS_2-VASc 점수 1점인 경우 항응고제 투여를 고려한다. 크레아티닌 청소율 15-50 mL/min 정도로 중등도 및 중증의 신장 기능 저하가 있는 환자들에서도 항응고제는 안전하게 사용할 수 있으며, 적절한 항응고 요법 (INR 2-3)은 좋은 결과를 보였다.[481] 대규모 스위스 연구에서도 뇌졸중 위험도는 만성신질환 환자에서 와파린 사용시 낮았다 (위험도 0.76; 95% 신뢰구간 0.72-0.80).[482] 출혈은 약간 상승하였으며 특히 치료 시작시 많이 발생하였다.[483] 주요 NOAC 연구의 메타 분석에 따르면, 경증 혹은 중등도의 만성신질환자는 와파린 보다 NOAC을 사용할 때 뇌졸중, 전신색전증, 혹은 주요출혈의 빈도가 낮았다.[484] 신장기능은 NOAC의 용량 조절을 위하여 정기적으로 모니터 되어야 한다.[485]

만성 신질환 환자에서 와파린을 사용할 때에는 목표 INR은 2에서 3 사이이다. 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/dL 이면서, 나이 ≥ 80세 또는 체중 ≤ 60 kg 이면, 2.5 mg 1일 2회로 감량한다.[338-341] 이 환자들에서 안전성면에서 와파린 보다 NOAC이 더 추천된다24. 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 경우, 대규모 전향적 연구 결과가 부족한 실정이나, 대규모 후향적 연구 결과에 근거하여 CHA_2DS_2-VASc 점수 2점 이상이면, 항응고제 투여가 필요하며, CHA_2DS_2-VASc 점수 1점인 경우 항응고제 투여를 고려한다.[486,487] 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.[339-341,349] 한국인에서 추천되는 NOAC의 용량 감량 기준은 다음과 같다 (표 16).[368]

표 16. NOAC 용량 감량368

약제 이름	용량 감량 기준	감량 용량
다비가트란	– 중등도신기능장애 (크레아티닌 청소율 30–50 mL/min), – P-glycoprotein 억제제 – 클로피도그렐 등 항혈소판제제, 아스피린 등 비스테로이드성 소염 **진통제 병용 투여 환자** – 출혈 위험성이 증가된 환자† – 75세 이상 환자	110 mg 1일 2회
리바록사반	80세 (또는 75세) 이상 혹은 크레아티닌 청소율 15–50 mL/min*	15 mg 1일 1회
아픽사반	**3가지중 2개 이상**: – 80세 이상, – 체중 60 kg 이하, – 혈중 크레아티닌≥1.5 mg/dL	2.5 mg 1일 2회
에독사반	**3가지중 1개 이상** – 강력한 P-glycoprotein 억제제 병용 – 체중 60 kg 이하 – 크레아티닌 청소율 15–50 mL/min*	30 mg 1일 1회

*크레아티닌 청소율 15-29 mL/min 환자에서는 NOAC 사용시 주의가 필요함.

강력한 P-glycoprotein 억제제: 아미오다론, 베라파밀, 드로네다론 등

†출혈 위험성이 증가된 환자: 선천적 또는 후천적 응고 이상, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 최근의 생검 또는 주요 외상, 세균성 심내막염, 식도염, 위염 또는 위식도 역류

11.4.1 투석 환자에서 경구항응고요법

첫번째 추천	투석중인 심방세동 환자에서 항응고제 혹은 비타민 K 항응고제는 적절하지 않다.
두번째 추천	다비가트란, 리바록사반, 아픽사반, 혹은 에독사반

투석 환자의 대략 8명 중 한 명은 심방세동을 앓고 있고, 그 발병률은 2.7/100 환자-년(patient-year)이다.[488] 투석하는 환자들에서 심방세동은 사망률 증가와 관련되어 있다.[488] 혈액 투석을 하는 환자들에서 경구 항응고제에 대한 무작위대조시험은 없고, 중증의 만성신질환 (크레아티닌 청소율 <25-30 mL/min) 환자들에서 NOAC에 대한 무작위 연구도 없다. 투석을 하는 환자들의 데이터 베이스 분석 결과에 따르면 와파린 사용은 뇌졸중 발생 위험도에 영향이 없거나, 높일 수 있다.[489-492] 캐나다 인구집단 분석 결과에 따르면 뇌졸중 발생의 조정 위험비는 1.14 (95% 신뢰 구간 0.78-1.67) 이고, 출혈의 조정 위험비는 1.44 (95% 신뢰 구간 1.13-1.85) 이다.[493] 반면 덴마크 연구 결과는 투석 환자들에서 경구 항응고제가 효과가 있음을 시사한다.[494] 결국, 심방세동이 있는 투석환자들에서 항응고제 (와파린 및 NOAC)에 대한 무작위대조연구가 필요하다.

11.4.2 신장이식 환자에서 경구항응고요법

신장 이식을 받은 환자에서는 경구항응고요법에 대하여 조사한 무작위연구는 없다. 경구항응고제는 이식된 신장의 사구체여과율 측정 값에 따라 투여하여야 하며, 항응고제와 면역억제제의 약제 상호작용에 유의해야 한다.

11.5 뇌경색의 이차 예방

1. 뇌경색의 과거력이 있는 심방세동 환자에서, 비타민K 길항제보다 NOAC이 추천된다. (Class I, Level of evidence B)
2. 항응고 치료 도중에 일과성 뇌허혈이나 뇌경색이 발생한 경우, 약물 순응도에 대한 확인이 필요하다. (Class IIa, Level of evidence C)
3. 항응고 치료 도중에 중등도 이상의 허혈성 뇌경색이 발생한 경우, 항응고제는 경색의 중증도에 따라 3~12일간 중단해야 한다. (Class IIa, Level of evidence C).
4. 뇌경색 발생 후 항응고치료 시작 전까지는, 아스피린의 사용을 고려해야 한다. (Class IIa, Level of evidence B)
5. 두개내 출혈이 발생한 환자에서 출혈의 원인 또는 위험인자가 적절히 조절되었다면, 항응고 치료는 4~8주 후에 재시작할 수 있다. (Class IIb, Level of evidence B)
6. 허혈성 뇌경색 직후 저분자량헤파린을 사용하는 것은 권장되지 않는다. (Class III, Level of evidence A)
7. INR이 1.7이상인 상태 (다비가트란을 사용중인 환자라면 aPTT가 정상치 이상으로 증가된 경우)에서는 rtPA등의 전신적인 혈전용해제 사용은 권장되지 않는다. (Class III, Level of evidence C)
8. 일과성 뇌허혈이나 뇌경색 후에 경구항응고제와 항혈소판제의 병용요법은 권장되지 않는다. (Class III, Level of evidence B)

11.5.1 급성기 뇌경색의 치료

급성기의 뇌경색과 관련한 증상이 발생하고 4.5 시간 이내의 전신적인 혈전 용해제 투여 (Tissue plasminogen activator, rtPA) 는 효과적인 치료법으로 인정되고 있다. 이전에 항응고 치료를 받고 있던 환자에서는 주의를 요하지만, INR 1.7 이하이거나, 다비가트란 투여 48시간이 지난 경우라면 혈전 용해제의 투여가 가능하

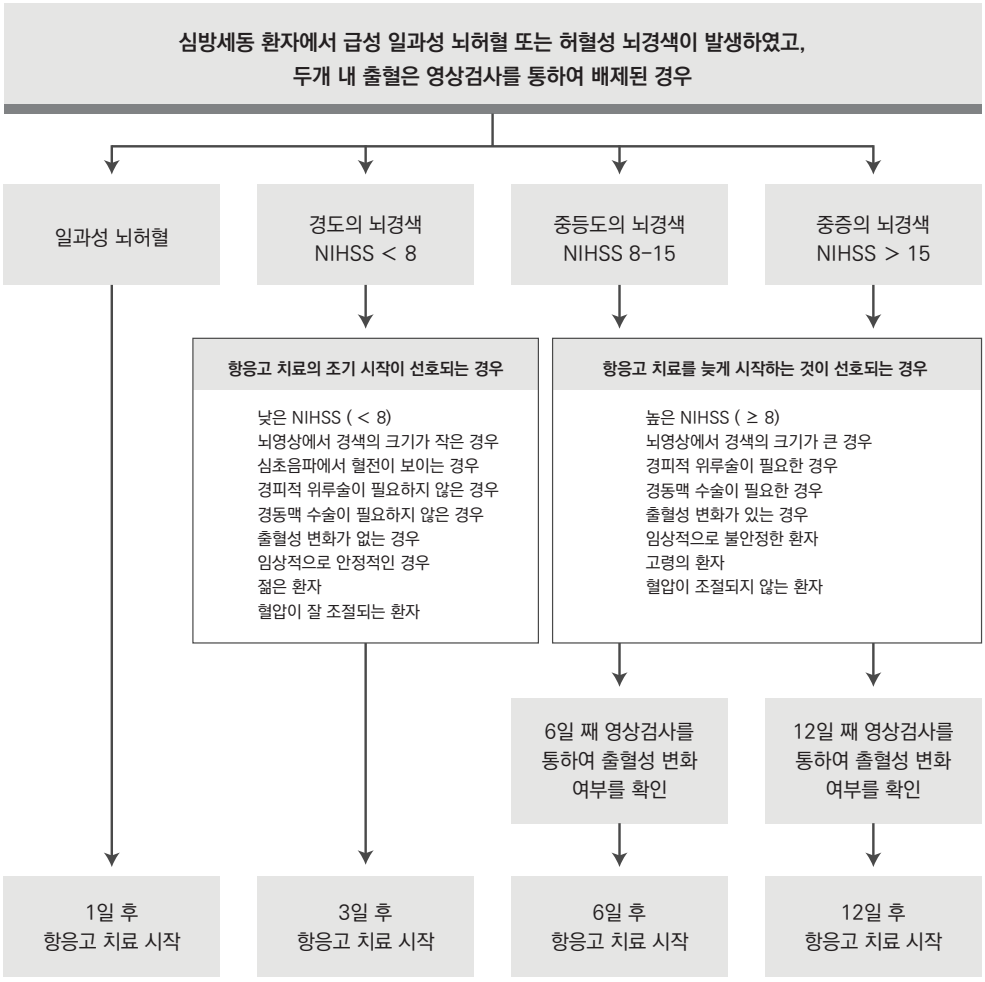
다.[495,496] NOAC 의 경우 특정 길항제의 투여를 한 후 혈전 용해제를 투여하는 것에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 상황이다.

11.5.2 뇌경색 후 항응고 치료의 시작

심방세동이 있는 일과성 뇌허혈이나 허혈성 뇌경색 환자에서 NOAC을 비롯한 항응고제 치료의 개시나 재개에 따른 위험도와 이익에 대한 전향적 연구는 아직까지 없다.

기존의 무작위 NOAC연구[339-341,349]에서는 7-30일 이내의 일과성 뇌허혈 발작이나 허혈성 뇌경색 환자는 제외되었다. 따라서 유럽부정맥학회는 1-3-6-12일 원칙에 따른 항응고제 치료 개시 권고안을 따른다.[485] 일과성 뇌허혈 발작이 있는 환자는 뇌 영상 검사(CT 혹은 MRI)상 뇌출혈이 배제된 경우, 1일 뒤부터 항응고제를 시작할 수 있다. 경한 허혈성 뇌경색 환자의 경우엔 3일 뒤에 항응고제를 시작하며, 중등도의 허혈성 뇌경색 환자에서는 6일 뒤, 중증의 허혈성 뇌경색의 경우 12일 뒤에 항응고제 치료를 고려한다 (그림 10). 이 때 추가적으로 고려하여야 할 사항은 경색의 크기, 고령이나, 출혈의 위험인자 (조절이 불량한 고혈압, 심한 말초 혈관 질환, 최근의 급성 관동맥 증후군 혹은 관상동맥 스텐트 시술 이후 3제 요법 필요) 유무이다.

그림 10. 허혈성 뇌경색 후 항응고 치료 시작 시기의 결정.



*NIHSS=National Institutes of Health stroke severity scale (www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/NIH_Stroke_Scale.pdf)

11.5.3 뇌경색의 이차 예방

와파린은 심방세동 환자에서 일과성허혈성발작 (Transient ischemic attack, TIA) 또는 뇌경색 후 뇌경색 재발 예방에 있어 아스피린 및 위약에 비해 탁월한 효과를 보여주었다.[497] NOAC 과 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.[339,498-500]

AVERROS 연구 (심방세동 환자에서 아픽사반과 아스피린의 비교 연구) 또한 뇌경색의 이차 예방에 대한 자료를 일부만 포함하고 있다.[501] 즉 뇌경색 및 일과성 허혈성 발작이 있는 환자들의 이차적 예방에 관한 연구 결과는 NOAC과 와파린의 유의한 통계적 차이를 보여주기에는 작은 규모이다. 뇌경색이나 허혈성 발작 병력을 가지고 있는 14,527 명의 환자들을 대상으로 한 메타 분석 (RELY, ARISTOTLE과 ROCKET-AF)에서 NOAC이 와파린에 비해 유의하게 뇌경색을 포함한 혈전증의 재발을 감소시킨다는 결과를 보여주었다 [OR (odds ratio) 0.85; 95 % CI 0.74-0.99]. NOAC 은 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.[502] 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 (Hazard Ratio) 0.29; 95 % CI 0.15-0.60][501]

뇌경색의 병력이 있는 심방세동 환자에서 뇌경색이나 일과성 허혈성 발작의 이차 예방을 위해 항응고 치료와 항혈소판 제재의 복합 처방은 권장되지 않는다. 항응고 단독 치료 대비 복합 처방은 혈전과 관련한 2차 예방의 추가적인 효과를 보여 주지 못했고, 오히려 출혈의 위험을 올리는 것으로 나타났다.[503] 따라서 뇌경색이나 일과성 허혈성 발작에 대한 2차 예방을 위해서는 적정 용량의 와파린이나 NOAC 단독 요법을 사용하는 것이 합리적일 것으로 보인다.

11.5.4 뇌출혈 후 항응고제의 시작

뇌출혈 이후 언제부터 항응고 치료를 시작해야 하는지에 대한 전향적인 연구는 아직 없다. 그러나 현재까지의 연구 결과를 바탕으로 심방세동이 있는 환자에서 뇌출혈과 관련된 위험 요인들 (고혈압 등)이 교정된다면, 4-8주 이후에 항응고 치료를 다시 시작하는 것으로 알려져 있다.[413, 434]

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

추천	소화기계 출혈 고위험군에서는 와파린 또는 다비가트란 150mg 1일 2회, 리바록사반 20mg 1일 1회, 에독사반 60mg 1일 1회를 제외한 나머지 NOAC 조합이 선호된다.

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 항혈소판제 동시 사용으로 증가한다.[353] - 와파린과 같이 NOAC은 일단 위장관계 출혈이 조절되고 안전하다고 여겨지면 바로 재사용되야 한다. - 다비가트란과 에독사반의 위장관계 출혈 위험은 용량-의존적이다. - 다비가트란과 에독사반의 위장관계 출혈 위험은 75세 이상에서 뚜렷하다. - 소화기계 암 선별검사 (screening)와 감시 전략 (예, 대장내시경)은 종양조기진단을 늘리고, 종양과 연관된 위장관계 출혈을 줄인다. 연령에 맞은 대장직장 종양 선별검사를 해야 한다.[504]

일부 NOAC의 경우 와파린에 비하여 주요 소화기계 출혈을 올리는 것으로 알려져 있다. RE-LY 연구에서 다비가트란 150mg 1일 2회 투여는 와파린에 비하여 주요 소화기계 출혈을 올렸지만 (상대 위험도 (RR) 1.50), 110 mg 1일 2회 투여는 와파린과 동일한 결과를 보였다.(RR 1.10)[349] 다비가트란이 주요 소화기계 출혈을 올리는 것은 75세 이상의 고령에서만 관찰되었고,[315] 하부위장관에서는 위험성 증가가 관찰되었고, 상부 위장관에서는 관찰되지 않았다.[315]

시판 후 연구 중 RE-LY 연구는 주요 소화기계 출혈의 위험도를 확인하였다. 미국 센터의 메디케어 (Medicare) 및 메디케이드 (Medicaid) 서비스 데이터의 propensity-match (성향점수 매칭) 분석은 와파린에 비교해서 다비가트란은 주요 소화기 출혈을 올렸다.(위험도 1.28)[356] 다비가트란 사용자에서 위험도 증가는 75세 이상 여성, 85세 이상 남성에서 보였다. 다비가트란 75mg 1일 2회 복용하는 환자에서 주요 소화기계 출혈은 와파린 사용자와 비슷하였다 (위험도 1.01). 미국 재향 군인의 데이터 연구는 와파린에서 다비가트란으로 변경한 환자에서 와파린 유지 환자보다 주요 소화기계 출혈의 위험도가 증가하였다.[505] 조금더 소규모인 non-FDA CMS 데이터 연구는 와파린에 비하여 다비가트란 사용시 주요 소화기계 출혈이 증가함을 확인하였다.[506] 다른 2개의 미국 인구대상 코호트 연구에서 와파린에 비하여 다비가트란의 주요 소화기계 출혈 증가는 주로 75세 이상에서 관찰되었다.[420,421] 하지만 덴마크의 2개 관찰 연구에서는 와파린 대비 다비가트란이 주요 소화기계 출혈이 증가함을 확인하지 못하였다.[507,508] 지역사회 기반 연구에서 다비가트란 연관 소화기 출혈은 와파린 연관 출혈과 유사한 결과를 보였다.[509] 홍콩의 연구에서는 소화기 보호 약제를 투약하는 환자에서 다비가트란은 소화 출혈의 위험도가 줄어들었다.[510]

ROCKET AF 연구에서 리바록사반 20 mg 투약 환자는 와파린에 비하여 의미있게 주요 소화기계 출혈이 증가하였다.(3.2 vs. 2.2%; $P<0.001$) 하지만 생명에 위협적 혹은 치명적인 소화기 출혈은 두 군이 유사하였다.[429] ROCKET AF 연구에서 75세 이상에서 와파린에 비하여 리바록사반은 주요 소화기계 출혈을 증가 시켰다.[511] 이와 같은 연령과 주요 소화기계 출혈의 위험은 인구기반 코호트 연구에서 확인되었다.[421] 리바록사반은 하부위장관 보다는 상부위장관 출혈과 더욱 연관되었다.[512] 하지만 두 연구는 리바록사반과 와파린의 주요 소화기 출혈 위험도에 의미있는 차이를 확인하는데 실패하였다.[386,513]

ARISTOTLE 연구에서는 아픽사반 5 mg 1일 2회 복용은 와파린과 유사한 결과를 보였다(HR 0.89).[340]

ENGAGE AF 연구는 고용량 에독사반 (60mg)는 와파린에 비하여 위험도를 증가시켰고 (HR 1.23), 상부 하부 위장관 출혈이 유사하게 보였다. 다른 면에서 저용량 에독사반 (30mg)은 주요 소화기계 출혈 위험도 감소와 연관되었다.[339] 아픽사반과 에독사반 의 시판 후 데이터는 아직 밝혀져 있지 않다.

11.7 고령 (Elderly patients)

1. 75세 이상 환자에서는 매일 2회 아픽사반 5mg [나이≥80세, 몸무게≤60kg, 크레아티닌 ≥1.5 mg/dL (133 mmol) 중 2가지 이상일 때는 매일 2회 아픽사반 2.5mg], 매일 1회 리바록사반 15mg, 매일 1회 에독사반 60mg [강력한 P-glycoprotein 억제제 병용, 체중 60 kg 이하, 크레아티닌 청소율 15-50 mL/min 중 1가지 이상일 때는 매일 1회 에독사반 30mg], 또는 매일 2회 다비가트란 110 mg을 투여한다.

출혈과 뇌졸중의 위험은 나이가 들수록 증가한다. 80세 이상의 환자들에서 항응고제가 처방되지 않는 주요 이유는 고령의 나이이다.[422,514] Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study 는 75세 이상 (평균 81.5세) 환자들이 아스피린에 비해 항응고제가 이득이 있음을 최종적으로 보여주었다.[515] 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%; 상대 위험도 0.48; 95% 신뢰구간 0.28-0.80). 두개강 외 출혈의 연간 위험도는 와파린 1.4% vs. 아스피린 1.6% 였다 (상대위험도 0.87; 95% 신뢰구간 0.43-1.73).

허혈성 뇌졸중의 높은 위험성을 고려할 때, 노인들에게 항응고치료는 낙상위험을 포함하더라도 전체적으로 임상 이득을 준다.[516] 비타민 K 길항제와 비교할 때, 모든 NOAC은 뇌출혈의 발생률을 감소시킨다. 모든 심방세동 관련 연구들은 젊은 환자들과 비교할 때, 노인들에서 주요 출혈 위험성이 증가함을 확인했다 (표 17). RE-LY 연구에서는 주요 출혈에 대해 나이와 치료간에 의미있는 상호작용이 있었다.[315] 와파린과 비교했을 때, 다비가트란 110mg 매일 2회 복용 요법은 젊은 환자그룹에서 보다 낮은 출혈 위험성과 관계가 있었지만 75세 이상의 환자들에서는 비슷한 정도의 위험성을 보여주었다. 다비가트란 150mg 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 5mg 매일 2회 복용 요법이 65-74세와 75세 이상 환자들에서도 주요 출혈 위험성을 와파린과 비교했을 때 낮췄다 (표 17). 나이 ≥80세, 몸무게 ≤60kg, 크레아티닌 ≥1.5 mg/

dL (133 mmol) 중 2가지 이상의 조건을 가지고 있는 환자들은 아픽사반 2.5mg 매일 2회 복용 용법으로 감량시킨다.[517] ROCKET-AF 연구에서는 각 연령층에서 리바록사반과 와파린이 비슷한 출혈율을 보여주었는데, 주요 출혈에 대해서 나이와 치료간에 의미 있는 상호작용은 없었다. 신기능이 30-49 mL/min로 떨어진 경우에는 리바록사반 감량 용량인 하루 15mg 을 사용한다. ENGAGE-AF 연구에서는, 에독사반 하루 60mg 은 와파린과 비교했을 때, 75세 미만의 환자들에서는 주요 출혈을 낮추었고, 75세 이상의 환자들에서는 비슷한 정도를 보여주었다. 신기능 30-50 mL/min으로 떨어진 환자나 몸무게 60kg 이하의 환자, 또는 베라파밀, 퀴니딘이나 드로네다론 등을 같이 사용하는 환자에서는 감량해서 하루 30mg을 사용한다.

표 17. 나이그룹에 따른 주요 출혈의 비교

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

11.8 고혈압 환자 (Patients with hypertension)

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

고혈압은 심방 세동 환자에서 주요한 뇌졸중 위험인자이며 조절되지 않은 고혈압은 뇌졸중과 출혈 위험도를 동시에 상승시킨다.[1] 따라서 혈압을 정상범위로 잘 조절하는 것이 심방세동 환자의 치료에 매우 중요

하다. 특히 심방세동 환자의 상당수가 고혈압을 동반하고 있는데 국내 보고에서도 심방세동 환자의 67%가 고혈압을 동반하고 있음이 알려져 있다.[24] 또한 ONTARGET 연구에서는 고혈압 환자 30,424명을 추적 관찰하여 심방세동 발생이 증가함을 보고하였고, 고혈압과 심방세동은 서로의 위험인자라 할 수 있겠다.[518]

다비가트란 제 3상 연구인 RELY 연구의 하위 분석에서 혈압이 높은 환자는 정상 혈압 환자에 비하여 높은 주요출혈 위험도를 보였다. 또한 수축기 혈압이 상승함에 따라 뇌졸중 위험이 동반 상승하였다.[340,519] 다비가트란의 용량은 혈압 조절 정도와 무관하였다. 아픽사반 제 3상 연구인 ARISTOTLE 하위 분석에서 역시 혈압 수치가 높은 경우 뇌졸중 위험도가 상승하였다.[349,520] 이 연구에서 아픽사반은 고혈압 유무나 혈압 조절 정도와 상관없이 유의한 효과를 나타냈다. 리바록사반 제 3상 연구인 ROCKET-AF 연구 및 일본 코호트 J-ROCKET 연구의 하위 분석 결과에서 와파린과 NOAC 모두 혈압 여부와 무관하게 좋은 효과와 안전성을 보였다.[341,521] 다양한 연구 결과들을 조합해볼 때, 동반질환으로써 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 NOAC과 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 18 및 표 19에 정리되어 있다.

표 18. 심방 세동 환자에서 와파린과 NOAC을 비교 연구한 네 개의 주요 3상 연구에서, 고혈압 유무에 따른 뇌졸중 및 전신색전증의 연간 발생률

임상 연구 명칭	약제 및 용량	고혈압	환자수	NOAC	와파린	HR (95% CI)	p-interaction
RELY	Dabigatran 110 mg twice daily	Yes	9488	1.46	1.78	0.82[a]	
		No	2549	1.79	1.36	1.31[a]	0.06
	Dabigatran 150 mg twice daily	Yes	9545	1.20	1.78	0.64a	
		No	2453	0.78	1.36	0.57[a]	0.58
ROCKET AF	Rivaroxaban 20 mg once daily	Yes	12 801	2.73	3.47	0.79 (0.65–0.97)	
		No	1342	2.18	3.06	0.71 (0.74–1.45)	0.85
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg twice daily	Yes	15 916	1.31	1.59	0.82 (0.68–1.00)	
		No	2285	0.99	1.67	0.60 (0.35–1.02)	0.27
ENGAGE AF	Edoxaban 60 mg once dailyb	Yes	19 754	1.51	1.80	0.84*	
		No	1351	2.49	1.79	1.38*	0.09

[a]추정치

[b]Including protocol-mandated dose reduction.

표 19. 심방 세동 환자에서 와파린과 NOAC을 비교 연구한 네 개의 주요 3상 연구에서, 고혈압 유무에 따른 주요 출혈의 연간 발생률

임상 연구 명칭	약제 및 용량	고혈압	환자수	NOAC	와파린	HR (95% CI)	p-interaction
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg twice dailyb	Yes	15 916	2.07	3.00	0.69 (0.59–0.80)	
		No	2285	2.60	3.73	0.70 (0.48–1.00)	0.96
ENGAGE AF	Edoxaban 60 mg once dailyb	Yes	19 754	2.72	3.42	0.80a	
		No	1351	3.17	3.42	0.93a	0.68

[a]추정치

[b]Including protocol-mandated dose reduction.

11.9 간경변 (Liver cirrhosis)

추천	간경변이 있는 심방세동 환자에서 와파린을 항응고제로 투여한다.
참고	간경변이 있는 심방 세동 환자에서 (Childs–Turcotte–Pugh (CTP) A의 경우, 용량감량 없이 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반을 투여한다.
	– 간경변이 있는 심방 세동 환자에서 (Childs–Turcotte–Pugh (CTP) B의 경우, 조심스럽게 다비가트란, 아픽사반, 에독사반을 투여할 수 있다. – 간경변이 있는 심방 세동 환자에서 (Childs–Turcotte–Pugh (CTP) C의 경우, 다비가트란, 아픽사반, 리바록사반, 에독사반을 투여는 추천되지 않는다.

출혈 위험도를 판정하는 지표인 HAS-BLED 및 HEMORR2HAGES 등은 비정상적인 간 기능 혹은 만성 간질환이 심방세동 환자에서 주요한 출혈 위험인자로 정의한다.[324]

간경변을 동반한 심방세동 환자에서 경구 항응고제의 잇점에 대하여는 대부분의 대규모 연구에서 이들 환자들을 제외하여서 자료가 많지 않다.[349,522-524] 일부 연구는 비록 와파린이 portal vein 혈전을 개통시키고, 허혈 합병증을 예방하는데 임상적 잇점이 있지만[525,526], portal vein 혈전을 가진 간경변 환자들이 치명적인 출혈 합병증에 민감하였다.[525,527] Lee 등은 와파린이 조기 간경변 환자에서는 잇점이 있음을 확인하였다.[528]

다비가트란은 간기능 이상 환자에서 용량 조절 및 사용에 특별한 추천은 없다. 한 연구는 다비가트란 150 mg 일회 투여의 효과를 건강한 사람과 중등도 간기능 장애 (Childs-Turcotte-Pugh (CTP) B) 환자에서 조사하였는데 두 군간의 약물 노출 혹은 다른 응고 인자 등 변화에 차이가 없었다.[529] Potze 등은 좀 더 진행된 간질환 환자에서 좀 더 강한 항응고 효과를 확인하였다.[530] 따라서 다비가트란은 표준 용량 사용시 간경변 환

자에서는 좀 더 강한 항응고 효과를 보일 수 있다. 리바록사반은 CTP B 혹은 C의 간경변 환자, 또는 응고 장애와 연관된 간질환 환자에서 추천되지 않고 있다. 아픽사반은 CTP A는 감량을 안하며, CTP B는 특별한 추천이 없으며, CTP C는 사용하지 않는 것을 권하고 있다. 20명의 간경변 환자들이 PVT, VTE 혹은 심방세동의 예방적 치료를 위해 항응고 요법을 한 연구에서는 9명은 리바록사반, 나머지는 아픽사반이 투여 되었는데, 기존 항응고 요법과 출혈에서 동일한 결과를 보였다.[531] 에독사반은 CTP B 혹은 C에서는 사용을 못하며, CTP A는 용량 감량 없이 추천된다.[531]

하지만 아직까지 와파린을 중심으로 하는 고전적 투약이 주요 항응고요법이며, NOAC의 치료 효과에 대하여는 추가 연구가 필요하다.

11.10 암환자 (Cancer)

참고	- 암환자 역시 심방세동이 동반할 경우, 허혈성 뇌졸중과 중요 출혈 위험도는 증가한다. - 심방세동 환자에서 와파린 투여는 암환자와 비 암환자 사이에 혈전색전증 위험도 및 주요 출혈 위험도는 차이가 없다.

심방세동은 암 환자와 암 치료를 받은 환자에서 흔하게 발생한다.[532] 또한 암 수술을 한 환자에서 심방세동의 발생은 잘 알려져 있다.[533,534] 와파린은 혈전 색전증에 효과적이지만, 암 환자에서는 사용시 출혈을 올릴 수 있다.

Laube 등[535]은 리바록사반의 경우 다른 위험인자를 보정하여도, 1년에 누적 허혈성 뇌졸중 발생은 1.4% (95% 신뢰구간 0~3.4%), 중요 출혈 발생은 1.2% (95% 신뢰구간 0~2.9%)로 일반 환자를 대상으로 한 ROCKET-AF의 결과와 유사한 결과를 보였다고 보고하였다.

Ording 등[536]은 암 환자 및 대조군에서 와파린의 혈전색전증 1년 위험도는 6.5% 및 5.8%로 (위험도 1.0, 95% CI 0.93-1.1), 출혈 합병증은 5.4% 및 4.3% (위험도 1.1, 95% CI 1.0-1.2)로 보고하였다. NOAC은 혈전색전증은 4.9% 및 5.1% (위험도 0.80, 95% CI 0.61-1.1), 출혈은 4.4% 및 3.1% (위험도 1.2, 95% 신뢰구간 0.92-1.7)로 보고하였다. 이와 같이 암 환자와 비 암 환자에서 항응고 요법의 차이는 없고 동일함을 보고하였다.

하지만 아시아인을 대상으로 한 Lee 등[537] 의 연구에서 종양 진단 1년내 적극적 종양 치료 때문에 와파린은 INR이 조절되는 경우가 낮았으며, 예후 호전에 많은 도움이 되지 않았다. 하지만 1년 후는 적절한 항응고 요법은 환자 예후를 호전시켰다고 보고하였다.

11.11 낙상과 치매

첫번째 추천	치매나 낙상 고위험군 심방세동 환자에서 항응고 치료는 사망률을 증가시키므로, 중단을 고려해야 한다.

치매나 낙상 고위험군인 심방세동 환자에서 치매나 낙상이 직접적으로 뇌출혈을 증가시킨다는 증거는 없으나, 사망률을 증가시키는 것으로 보고된다.[437,438] 그러므로, 낙상의 위험이 높거나, 치매 등으로 인하여 보호자 없이는 약물 순응도를 판단할 수 없는 환자들에게는 항응고 치료 중단을 고려해야 한다.

12. 심방세동 맥박수 조절 치료

1. 좌심실박출률 40% 이상인 환자의 심박수 조절을 위해 베타차단제, 디곡신, 베라파밀 및 딜티아젬이 추천된다. (Class I, Level of evidence B)
2. 좌심실박출률 40% 미만인 환자의 심박수 조절을 위해 베타차단제, 디곡신이 추천된다. (Class I, Level of evidence B)
3. 한가지 약제로 심박수 조절이 되지 않을 경우 다른 약제와 조합으로 심박수 조절을 시도해 볼 수 있다. (Class IIa, Level of evidence C)
4. 혈역학적으로 불안정하거나 심한 좌심실기능저하를 보일 경우, 심박수 조절을 위해 아미오다론을 사용할 수 있다. (Class IIb, Level of evidence B)
5. 영구형심방세동 환자에서 항부정맥제를 사용한 심박수 조절은 추천되지 않는다. (Class III, Level of evidence A)
6. 심방세동 환자의 목표 심박수는 안정시 110회/분 이하로 유지할 것을 추천한다. (Class IIa, Level of evidence B)
7. 조기흥분증후군 또는 임신 중 발생한 심방세동의 경우 심박수 조절보다는 리듬 조절을 우선시해야 한다. (Class IIa, Level of evidence C)
8. 집중적인 심박수 및 리듬 조절 치료에 반응하지 않거나 약물 치료를 잘 견디지 못하는 환자들에서 향후 박동조율기에 의존해야 함을 받아들일 경우 방실결절 절제술을 고려할 수 있다. (Class IIa, Level of evidence B)

심방세동 환자의 치료에 있어 심실 박동수를 적절히 조절하는 것은 중요한 부분을 차지한다. 동율동 유지를 위한 다양한 약물적 또는 비약물적 치료 방법의 발전으로 동율동 조절 전략은 증상이 있는 심방세동 환자의 일부에서 유용하게 사용되고 있다. 반면, 심박수 조절 치료는 대다수의 심방세동 환자에서 중요하고 유용한 치료법인데, 심박수 조절이 된 후 무증상이거나 증상이 거의 없는 환자들의 경우 특히 그렇다. 심박수 조절을 위해 다양한 약제들을 사용할 수 있으나 그 근거는 심방세동 환자의 뇌졸중 예방에 대한 근거와 비교해서 약한 편이다.[538,539] 약제에 의한 심박수 조절은 베타차단제, 칼슘통로차단제, 디곡신 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다. 항부정맥제 (아미오다론, 드로네다론 등) 와 같은 약제는 심박수 조절 기능을 가지고 있으나 이러한 약제는 동율동 조절이 필요한 환자에서만 제한적으로 사용할 것을 추천한다.

12.1 급성기 심박수 조절

새로 발생한 심방세동 환자의 경우 증상 조절을 위해 심박수 조절이 필요한 경우가 많다. 담당의사는 심박수 상승의 원인이 될 수 있는 요인들, 예를 들어 감염, 내분비장애, 빈혈, 폐색전증 등이 있는지 우선 감별을 해야 한다. 급성기 심박수 조절을 위해서는 베타차단제와 칼슘통로차단제가 빠른 작용과 교감신경 항진 시 효과적인 심박수 조절이 가능하기 때문에 디곡신보다 선호된다.[540-546] 약제 선택과 목표 심박수는 환자의 특성, 증상, 좌심실 박출율과 혈역학적 상태에 따라 결정되나 초기에는 느슨하게(lenient) 심박수를 조절하는 것이 무난하다.

박출률 저하 심부전의 경우 베타차단제와 디곡신 또는 이들의 병용 사용을 추천하며, 딜티아젬이나 베라파밀은 심실수축력을 저하시킬 수 있어 사용에 주의해야 한다.[547] 중환이거나 심한 좌심실기능저하가 있는 환자에서 심박수 상승이 혈역학적 불안정성을 초래할 수 있을 경우 아미오다론 주사제를 사용할 수 있다.[548-550] 혈역학적으로 불안정할 경우 긴급 심장율동전환을 고려해야 한다 (그림 11).

12.2 심방세동의 장기적 심박수 조절

12.2.1 베타차단제

베타아드레날린수용체 차단제 단일요법은 심박수 조절 일차 선택 약제로서 흔히 사용된다. 이는 베타차단제가 디곡신보다 급성기 심박수 조절을 더 잘 한다는 관찰연구를 바탕으로 한다. 흥미롭게도 동율동인 박출률 저하 심부전 환자들에서 관찰되는 베타차단제의 예후 개선 효과는 심방세동 환자들에서는 관찰되지 않는다. 10개의 무작위대조시험들을 각 환자-수준에서 메타분석한 연구 결과에 따르면 베타차단제는 심방세동 환자들에서는 위약과 비교하여 총사망률을 줄이지 못하였으나 (HR 0.97; 95% CI 0.83-1.14; P=0.73), 동율동 환자들에서는 확실히 효과가 있었다.(HR 0.73; 0.95% CI 0.67-0.80; P<0.001)[31] 반면, 우리나라 건강보험공단 표본코호트 데이터베이스를 분석한 연구 결과를 보면, 심방세동이 동반된 심부전 환자들의 치료에 있어서 베타차단제는 칼슘통로차단제나 디곡신 또는 심박수 조절 약제를 사용하지 않는 경우와 비교하여 사망률을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.[551] 이 연구에서는 좌심실 박출률에 대한 데이터가 제시되지는 않은 제한점이 있다. 본 지침에서는 베타차단제를 모든 심방세동 환자들에서 심박수 조절 일차 선택 약제로 고려한다. 그 이유는 심박수 조절에 따른 증상 및 기능 개선 효과가 있고, 발표된 연구들에 따르면 위해가 없으며, 동율동이든 심방세동이든 모든 연령에서 양호한 내약성을 보이기 때문이다.[31,552]

12.2.2 비-디히드로피리딘계 칼슘통로차단제

심방세동 환자에서 베라파밀 또는 딜티아젬을 사용하여 심박수 조절을 할 수 있다.[553] 그러나 이 약제들은 박출률 저하 심부전 환자들에서는 음성수축력 작용이 있기 때문에 사용을 피해야 한다.[547,554,555] 베라파밀 또는 딜티아젬은 부정맥 관련 증상을 개선시킬 수 있다고 보고되었다.[538] 좌심실박출률이 정상인 만성 심방세동 환자를 대상으로 한 소규모 연구에 따르면 베라파밀 또는 딜티아젬은 운동능력을 증가시키고, 뇌나트륨이뇨펩티드 수치를 감소시키는 반면, 베타차단제는 운동 능력을 감소시키고 뇌나트륨이뇨펩티드 수치를 증가시킨다고 보고되었다.[556]

12.2.3 디지탈리스

디곡신이나 디지톡신과 같은 심장 글리코시드는 최근 15년간 사용이 줄어들고 있긴 하나 20여년간 이상 사용되어 왔다. Digitalis Investigation Group (DIG) 연구에서 디곡신은 동율동의 박출률 저하 심부전 환자들에서 위약과 비교하여 사망률에 미치는 효과 없었으나 (RR 0.99; 95% CI 0.91-1.07), 입원률을 낮췄다 (RR 0.72; 95% CI 0.66-0.79).[557,558] 심방세동 환자들에서 디곡신을 직접 비교한 무작위대조시험 연구는 없다. 관찰연구들에 따르면 심방세동 환자들에서 디곡신 사용이 사망률 증가와 관련되었다고 하나[559-561], 이러한 관련성은 디곡신 자체의 해로운 효과라기 보다는 선택 및 처방 치우침 (selection and prescription biases) 현상에 의한 것으로 생각되는데[562-564], 이는 특히 디곡신이 보통 더 병든 환자들에서 더 처방되기 때문이다.[216] 다른 심박수 조절 약제들과의 비교는 대부분 소규모의 짧은 기간 진행된 연구들을 바탕으로 하는데, 디곡신은 운동 능력, 삶의 질, 또는 좌심실 박출률 측면에서 다른 약제들과 차이가 없거나 미미한 차이 정도만 보였다.[565-568] 혈청 농도 0.5-0.9 ng/mL에 해당하는 저용량의 디곡신 (≤250 μg/d)을 사용할 경우 예후가 더 좋을 가능성이 있다.[216]

12.2.4 아미오다론

아미오다론은 심박수 조절의 마지막 수단으로 유용하다. 아미오다론은 다양한 심장외 부작용 때문에, 병용 요법(예, 베타타단제 또는 베라파밀/딜티아젬과 디곡신의 조합)을 통해서도 심박수 조절이 되지 않는 환자들에게서 예비 약제로 사용되어야 한다.

정리하면, 심방세동에서 다양한 심박수 조절 약제들의 사용에는 균형이 존재한다. 베타차단제, 딜티아젬/베라파밀, 디곡신, 또는 병용 요법을 선택할지는 환자의 특성 및 선호를 고려하여 개별적으로 결정되어야 한

다. 각 치료 약제들은 각각의 부작용 가능성이 있기 때문에 저용량부터 시작하여 증상이 개선될 때까지 증량되어야 한다. 임상적으로 심박수 110회/분 이하를 달성하기 위해서는 병용 요법이 종종 필요하다 (그림 11, 그림 12, 표 20). 다양한 심박수 조절 전략들이 증상, 삶의 질, 그리고 다른 목표를 개선시킬지에 대한 연구들이 진행 중에 있다.

12.3 심방세동에서 목표 심박수

심방세동 환자에게 최상의 목표 심박수는 아직 명확하지 않다. 영구형 심방세동 환자 614명을 대상으로 엄격한 심박수 조절군 (휴식시 목표 심박수 80회/분 미만, 중등도 운동시 110회/분 미만)과 느슨한 심박수 조절군 (안정시 심박수 110회/분 미만)으로 무작위 배정하여 두 군 간의 임상적 사건을 관찰한 RACE (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) II 연구 결과에 따르면 두 군에서 임상사건의 복합지표 (엄격한 심박수 조절군에서 14.9%, 관대한 심박수 조절군에서 12.9%), NYHA class 또는 입원 치료 여부에 차이가 없었다.[569,570] 즉 엄격한 심박수 조절이 느슨한 심박수 조절과 비교해 임상적인 이득이 없었다. AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) 연구와 RACE 연구를 종합 분석한 결과도 이와 유사하였다.[571] 그러나 AFFIRM 연구에서 초기 약물 치료로 목표 심박수를 달성한 환자의 비율이 58%에 불과하였다.[572] RACE 연구의 연구대상자들은 대부분 좌심실 부전이 없는 환자들이며 느슨한 심박수 조절군의 78%가 안정 시 맥박수가 100회/분으로 양 군간의 심박수 차이가 10 bpm 에 불과했다.[569] 이와 함께 심박수가 적절히 조절 (안정시 심박수 60-100회/분)되고 있더라도 상당수의 심방세동 환자들은 심한 증상을 호소하여 추가적인 치료가 필요하다는 점은 주목할 필요가 있다.[203] 결국, 느슨한 심박수 조절은 증상 조절을 위해 엄격한 심박수 조절이 필요하지 않는 이상 수용 가능한 초기 접근이다.

동율동인 박출률 저하 심부전 환자들의 경우 베타차단제를 투약하여 심박수를 감소시키면 사망률 감소 등 예후 개선 효과가 관찰되나 심방세동 환자들에서는 관찰되지 않는다.[31] 반면, 스웨덴 심부전 등록(Swedish Heart Failure Registry) 연구 결과를 보면 박출률 저하 심부전이 동반된 심방세동 환자들에서 심박수가 100회/분 이상으로 조절될 경우 사망률이 증가하는 것으로 나타났고 베타차단제를 사용할 경우 사망률을 낮출 수 있는 것으로 보고되었다.[573]

12.4 방실결절 절제 및 심장 조율

약물 치료를 통해 심박수 및 증상 조절에 실패했을 경우 방실 결절 및 히스속을 절제하고 VVI형 박동조율기를 삽입하여 심박수를 조절할 수 있다. 특히 박동조율기를 방실결절 절제 수 주 전에 삽입하고 절제술 후 초기 심박 조율을 70-90회/분으로 설정할 때 합병증 발생률이 낮고 장기 사망률도 낮다.[574-577] 이 시술은 좌

심실 기능을 저하시키지 않고 일부 환자들에서는 좌심실 기능을 호전시키기도 한다.[578-581] 일부의 박출률 저하 심부전 환자들에서 양심실 조율(심장 재동기화 치료)을 통해 심방세동이 종료되기도 한다.[582] 물론 심장 재동기화 치료의 '리듬 조절' 효과는 작을 것으로 생각되고 검증이 필요하다.[583] 방실 결절 절제술은 환자들에게 남은 여생을 박동조율기에 의존하게 만들기 때문에 심박수 조절 약물 또는 적절한 리듬 조절 중재술을 통해서도 증상이 조절되지 않는 환자들에게만 시행하도록 한다. 박동조율기의 선택은 (우심실 또는 양심실 조율 및 삽입형 제세동기 유무) 좌심실 박출률을 포함한 각 환자의 특성을 고려하여 결정한다.[584]

12.5 결론

동율동 유지를 위한 다양한 약물적 또는 비약물적 치료법의 발전에도 불구하고 심박수 조절은 심방세동 환자의 치료에 있어 여전히 중요하다. 특히 심박수 조절 후 무증상이거나 증상이 거의 없는 환자들 그리고 영구형 심방세동 환자의 증상 조절을 위해 유용한 치료법이다. 심박수 조절을 위해 가능하면 심장초음파를 실시하여 좌심실 수축 기능에 대한 평가를 하고 이를 바탕으로 적절한 약물을 선택한다. 방실결절 차단 약제인 베타차단제, 비-디히드로피리딘계 칼슘통로차단제 (딜티아젬 및 베라파밀), 디곡신 또는 이들의 병용 요법을 사용할 수 있고 초기 심박수 조절 목표는 안정시 110회/분 미만이다. 증상 조절이 충분하지 않을 경우 심박수를 추가로 낮춰볼 수 있겠다. 약제 투여로 심박수 조절이 잘 되지 않을 경우 드물게는 발실결절 절제 및 박동조율기 삽입을 고려할 수도 있다.

표 20. Rate control therapy in atrial fibrillation

Drug	Acute rate control (IV)	Long-term rate control (PO)	Adverse effect	Comments
Beta-blockers				
Bisoprolol	Not available	1.25–10 mg QD or split	Bradycardia, atrioventricular block, and hypotension. Lethargy, headache, peripheral edema, upper respiratory tract symptoms, gastrointestinal upset, and dizziness.	Bronchospasm is rare. In cases of asthma, recommend beta-1 selective agents. Contra-indicated in acute heart failure and a history of severe bronchospasm.
Carvedilol	Not available	3.125–25 mg BID 8–64 mg QD (ER)		
Metoprolol	Not available	12.5–100 mg BID 25–200 mg QD (ER)		
Nebivolol	Not available	1.25–10mg QD or split		
Esmolol	500 mcg/kg IV bolus over 1 min, then 50–250 mcg/kg/min			
Calcium-channel blockers				
Diltiazem	0.25 mg/kg IV bolus over 2 min, then 5–15 mg/h	60–120 mg TID 90–360mg QD (ER)	Bradycardia, atrioventricular block, and hypotension (prolonged hypotension possible with verapamil. Dizziness, malaise, lethargy, headache, hot flushes, gastrointestinal upset, and edema.	Use with caution in combination with beta-blockers. Reduce dose with hepatic impairment and start with smaller dose in renal impairment. Contra-indicated in LV failure with pulmonary congestion or LVEF〈40%.
Verapamil	0.075–0.15 mg/kg IV bolus over 2 min, then 5 mcg/kg/min	40–120 mg TID 120–480 mg QD (ER)		
Cardiac glycosides				
Digoxin	0.25 mg IV with repeated dosing to a maximum of 0.75–1.5 mg over 24h	0.0625–0.25 mg QD	Gastrointestinal upset, dizziness, blurred vision, headache, and rash. In toxic states (serum levels 〉2 ng/mL), digoxin is proarrhythmic and can aggravate heart failure, particularly with coexistent hypokalemia	High plasma levels associated with increased risk of death. Check renal function before starting and adapt dose in patients with CKD. Contra-indicated in patients with accessory pathways, ventricular tachycardia and hypertrophic cardiomyopathy with outflow tract obstruction.
Specific indications				
Amiodarone	300 mg IV over 1h, then 10–50 mg/h over 24h (preferably via central venous catheter).	100–200 mg QD	Hypotension, bradycardia, nausea, QT prolongation, pulmonary toxicity, skin discoloration, thyroid dysfunction, corneal deposits and cutaneous reaction with extravasation.	Suggested as adjunctive therapy in patients where heart rate control cannot be achieved using combination therapy.

BID = twice daily; CKD = chronic kidney disease; ER = extended release; IV = intravenous, LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; PO = per os; QD = once daily; TID = 3 times a day

그림 11. 심방세동 환자의 급성기 맥박수 조절

약제 용량은 표 20 참고

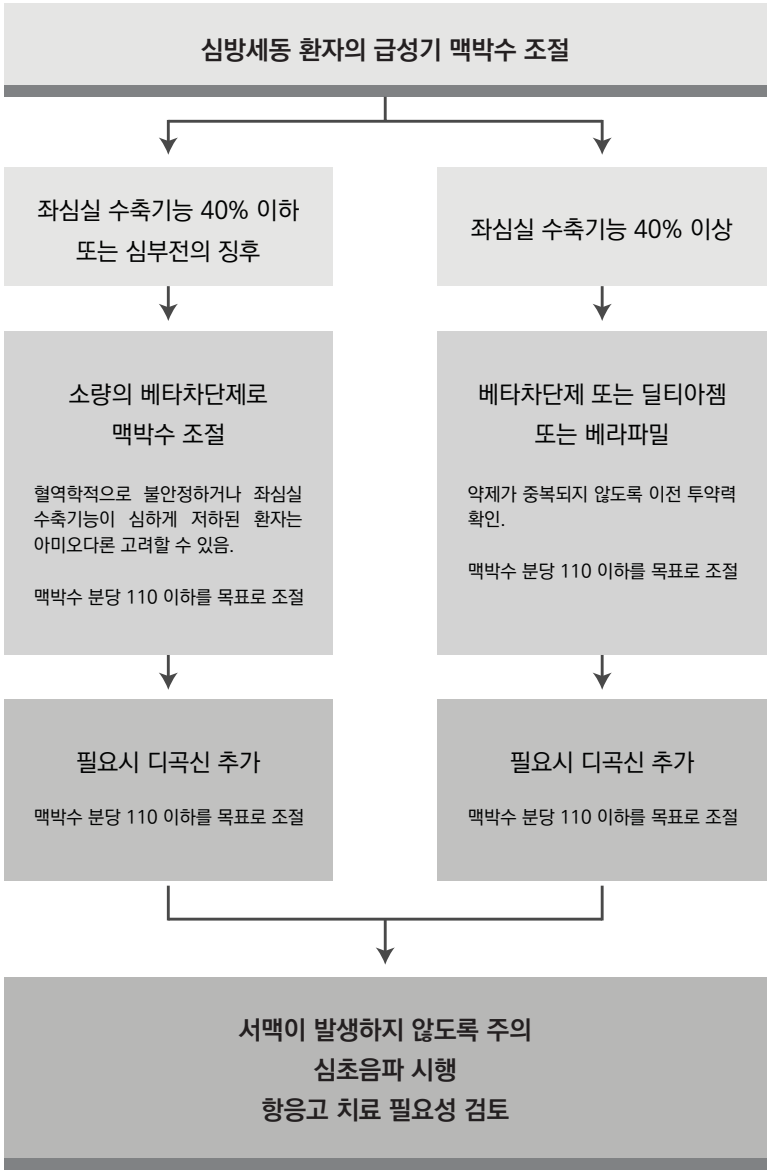
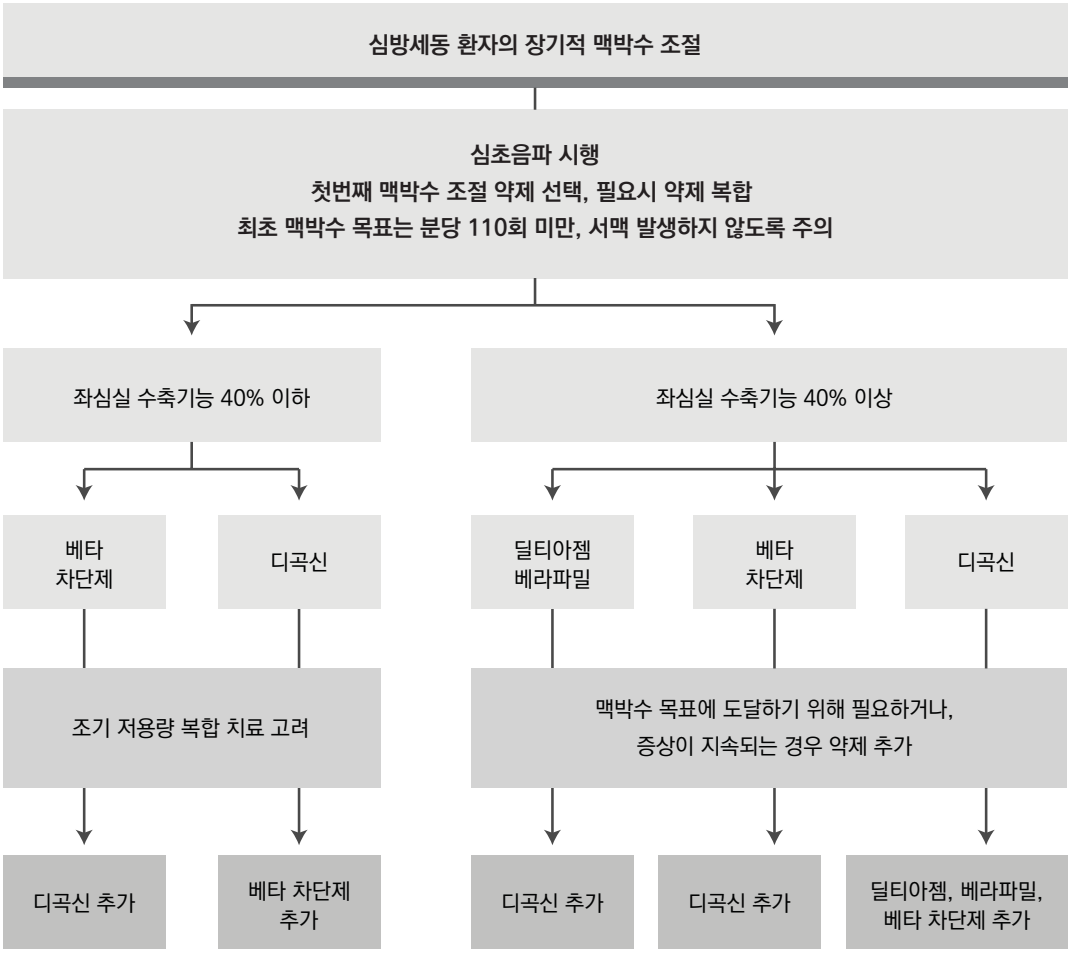


그림 12. 심방세동 환자의 장기적 맥박수 조절

약제 용량은 표 20 참고



13. 심방세동 동율동 조절 치료

1. 항부정맥제의 선택은 동반질환, 심혈관 위험도, 심각한 부정맥의 가능성, 심장외 독성, 환자의 선호도, 그리고 증상의 정도 등을 고려하여 세심하게 판단해야 한다.
2. 항부정맥제를 투여받는 환자는 약제를 계속 투여받을 수 있는지 정기적인 평가가 필요하다.
3. 항부정맥제 처방 전 반드시 기저 심전도를 기록해놓는 것이 필요하다.
4. 항부정맥제 사용 중 심박수, QRS, QT 간격 연장과 방실차단 발생에 대한 ECG 감시가 필요하다.
5. QT 간격 연장(500ms), 의미 있는 동기능장애 또는 방실결절 장애가 있고, 심박동기가 없는 환자에서 항부정맥제는 추천되지 않는다.
6. 항부정맥제 복용 중 약제 사용과 관련된 부정맥 발생 여부를 관찰하기 위하여 주기적으로 심전도 감시를 하는 것은 타당하다.
7. 플레카이니드, 프로파레논, 드로네다론 및 소타롤은 좌심실기능이 정상이며, 병적인 좌심실비대가 없는 환자에서 증상이 있는 재발성 심방세동의 예방을 위해 추천된다.
8. 소타롤은 심부전이 없는 안정적인 관상동맥질환 환자에서 심방세동의 재발을 방지하기 위해 사용될 수 있다.
9. 소타롤은 QT 간격을 확인한 후 시작하여야 하고, 사용 초기에는 QT 간격의 연장에 주의를 기울여야 한다.
10. 드로네다론은 심부전이 없는 안정적인 관상동맥질환 환자에서 심방세동의재발을 방지하기 위해 권장된다.
11. 아미오다론은 심부전이 있는 환자에서 심방세동의 재발을 막기 위해 권장된다.
12. 아미오다론은 다른 항부정맥제 보다 심방세동의 재발을 예방하는데 더 효과적이지만 심장외 독성이 흔하고 이는 시간이 지날수록 증가한다. 따라서 다른 항부정맥제를 먼저 고려 하여야 한다.
13. 베르나칼란트는 구조적 심질환이 없는 환자에서 새롭게 발생한 심방세동의 동율동 전환을 위해 사용이 권고된다 (최근 개발된 항부정맥제로 국내 허가 전임).

14. 와파린은 심율동전환시 사용 되는 항응고제의 기본 약물이다.

15. NOAC은 심율동전환시 와파린 대신 안전하고 효과적으로 사용될 수 있으며, 항응고제 사용 기간을 단축시킬 수 있다.

16. 이바브라딘은 협심증이나 심부전에서 심박수를 감소하여 예후 개선을 시키는 약제이나, 오히려 심방세동 발생을 상승시키므로 주의가 필요하다.

17. 레닌-안지오텐신 시스템 억제제 및 베타차단제를 좌심실 구혈율이 감소된 심부전 환자에서 심방세동 발생의 예방을 위하여 처방하는 것은 타당하다.

18. 레닌-안지오텐신 시스템 억제제를 좌심실 비대가 동반된 고혈압 환자에서 심방세동 발생의 예방을 위하여 처방하는 것은 타당하다.

19. 항부정맥제를 복용하며 전기적 동율동 전환을 시행받는 심방세동 환자에서 재발을 예방하기 위하여 레닌-안지오텐신 시스템 억제제를 미리 처방하는 것을 고려해볼 수 있다.

20. 레닌-안지오텐신 시스템 억제제는 구조적 심질환이 없는 발작성 심방세동의 이차 예방을 위해 사용하는 것은 추천되지 않는다.

21. 알도스테론 길항제, 스타틴, 고도 불포화지방산은 근거가 부족하여 심방세동 예방 목적으로 처방은 추천되지 않는다.

심방세동 치료에 있어서 동성맥으로 회복 된 후에도, 지속적으로 동성맥을 유지하는 것은 장기적으로 중요한 부분이다. 현재까지의 항부정맥제는 대조군에 비해서 약 2배정도 효과적으로 동성맥을 유지할 수 있다고 알려져 있으며[585-589], 추가적으로 항부정맥제를 사용하여 동성맥 회복에 실패하였더라도, 도자절제술을 단독으로 하거나 약물과 도자절제술을 동반한 동반 치료를 하는 것이 훨씬 더 효과적이라고 알려져 있다.[217,590,591] 많은 임상의사들이 동성맥으로 유지하는 것이 심방세동의 예후를 개선시킬 수 있다고 생각하였지만[454], 현재까지 리듬 조절 전략과 맥박수 조절 전략을 비교하는 모든 연구들에서 (적절한 항응고제 사용을 포함) 비슷한 결과를 보여주었다.[50,587,592-597] 최근 리듬 조절 전략으로 약물 동반 혹은 초기에 단독으로 도자절제술을 시행하는 전략이 주요한 심혈관 및 뇌혈관 질환 발생률을 감소에 관한 전향적 비교 연구가 진행중에 있다 (EAST-AFNET4 와 CABANA).[49,598] 현재 심방세동 치료에 있어서 도자절제술의 적응 증으로 적절한 리듬 조절 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 심방세동 환자에서, 여러 증상들을 개선시키기 위한 목적으로 선택 될 수 있다.

13.1 급성기 동율동 조절 치료

13.1.1 동성맥의 회복을 위한 항부정맥제 치료

항부정맥제는 심방세동 상태를 동성맥으로 전환시킬 수 있다는 것을 (약물에 의한 심장율동전환) 작은 규모의 연구들 혹은 메타 분석연구에서 보여줬다.[50,599-609] 전기적 심장율동전환은 약물에 의한 심장율동전환에 비해서 짧은 기간 동안 훨씬 더 빠르고, 더 효과적으로 심방세동에서 동성맥으로 회복 시킬 수 있으며, 입원기간도 더 짧게 할 수 있다.[610-614] 하지만, 이와는 달리 약물에 의한 심장율동회복은 전기적 심장율동전환과는 달리 진정 및 수면이나 금식들의 조치들이 필요치 않다.

플레카이니드(flecanide) 와 프로파페논(propafenone)은 대표적인 항부정맥제로서 약물에 의한 심장율동전환에 있어서 효과적으로 사용될 수 있으나[606-609,615,616], 구조적 심질환이 없는 환자에게만 제한적으로 사용될 수 있다. 그 다음으로 사용되고 있는 항부정맥제인 아미오다론(amiodarone)은 심부전 및 허혈성 심장질환을 가지고 있는 환자에게 일반적으로 사용될 수 있으며[600], 정맥주사 이후 8-12시간 안에 맥박수를 분당 10-12회 정도를 감소시킬 수 있다.[600] 아미오다론과 플레카이니드는 모두 동성맥 회복율에 있어서 소타롤(sotalol)보다 더 효과적으로 알려져 있다.[604,605,617,618]

13.1.2 환자에 의해서 시행될 수 있는 “Pill in the pocket” 치료

발작성 심방세동으로 인해 간헐적으로 발작적인 증상을 경험하는 일부 환자들에 있어서는, 병원 안에서 경구용으로 일회사용 용량인 플레카이니드 200-300mg 혹은 프로파페논 450-600mg 이 안전하게 사용되었음을 확인하였다면, 병원 밖에서 경구용 플레카이니드 200-300mg 혹은 프로파페논 450-600mg 를 간헐적으로 발생하는 발작적인 증상 발생시에 자가로 투여함으로써, 동성맥으로 회복시키기 치료로 사용될 수 있다.[619] 이런 치료법은 병원 안에서 시행되는 심장율동전환보다 효과적이지는 못하지만[620], 일부 환자들에게는 실질적인 도움을 줄 수도 있다.

13.1.3 전기적 심장율동 전환

동기화된 직류전기를 통한 전기적 심장율동전환은 빠르고 효과적으로 심방세동을 동성맥으로 전환시킬 수 있으며, 최근 발생한 심방세동으로 인한 심각한 혈역학적 불안정한 환자에게 유일하게 선택할 수 있는 치료법이다.[621-623] (그림 13)

이런 전기적 심장율동전환은 미다졸람 혹은 프로포폴 정맥주사를 통해서 진정 및 마취된 환자들에게서 안

전하게 시행될 수 있다. 심장율동전환 치료 동안 지속적으로 혈압 및 산소포화도를 감시하는 것이 중요하며[624], 치료 이후 간헐적으로 환자에게서 전기 패취 부위에 피부화상이 관찰되는 경우도 있기 때문에 이를 관찰하는 것도 필요하다. 아트로핀 혹은 이소프레테레놀 정맥주사 및 체피형 임시 박동은 심장율동전환이후에 발생 할 수 있는 심한 서맥성 부정맥을 방지할 수 있다. 양방향 세동파형 제거법는 단방향 파형보다 더 효과적이어서 현재 표본이 되어있으며[621,622], 신체 가슴 앞쪽과 뒤쪽에 전기 패취를 위치시키는 것이, 신체 가슴 앞쪽과 왼쪽 옆쪽으로 위치시키는 것 보다 좌심방에 보다 더 강력한 전기적 충격장을 발생시켜, 더 효과적으로 동성맥을 회복시킬 수 있다.[622,623,625]

전처지로 투여하는 아미오다론(경우에 따라서 몇주가 필요할 수도 있다)[626,627], 소타롤[626], 플레카이니드[589] 및 프로파페논[628]은 향후 시행하는 전기적 심장율동 전환의 효율을 증가시킬 수 있다. 하지만, 전처치로 투여하는 베타차단제, 베라파밀, 딜티아젬[629-631] 및 디곡신[632,633] 은 동성맥으로 회복 시키거나, 전기적 심장율동전환 효율을 증대시키는 효과는 없는 것으로 알려져 있다. 전기적 심장율동전환이후에 동성맥을 효과적으로 유지하기 위해서는, 전기적 심장율동전환 1-3일전에 (아미오다론은 몇 주 전이 될 수 있다) 항부정맥제를 전처치로 투여하여 약물의 농도를 유지한 상태에서 시행한 전기적 심장율동전환이 동성맥 유지 효과를 증대시킬 수 있다.[589,605]

13.1.4 심장율동전환을 시행한 환자에 있어서 항응고요법

항응고요법을 하지 않는 심장율동전환은 뇌졸중 발생의 위험을 가지고 있으며[634], 항응고요법에 의해서 상당부분 이런 뇌졸중 발생 위험이 감소된다.[634] 즉각적인 항응고요법의 시작은 심장율동전환을 예정하고 있는 모든 환자에게 중요하며[635-638], 48시간 이상 동안 발생한 심방세동을 가지고 있는 환자가 심장율동전환을 계획하였으면, 경구용 항응고요법을 3주이전에 시작하고, 동시에 심장율동전환 치료 이후 4주간 동안 항응고요법을 시행해야 된다 (지속적으로 항응고요법이 필요하지 않는 환자의 경우). 만약, 뇌졸중 발생 위험이 있는 기저질환을 가지고 있는 환자라면, 경구용 항응고요법을 영구적으로 시행해야 한다.[639] 현재까지 영구적인 항응고요법에 대한 뇌졸중 발생 위험 감소에 대한 검맹연구는 없지만, 핀란드에서 시행된 대규모 관찰연구에서 이미 확인이 되었다.[640]

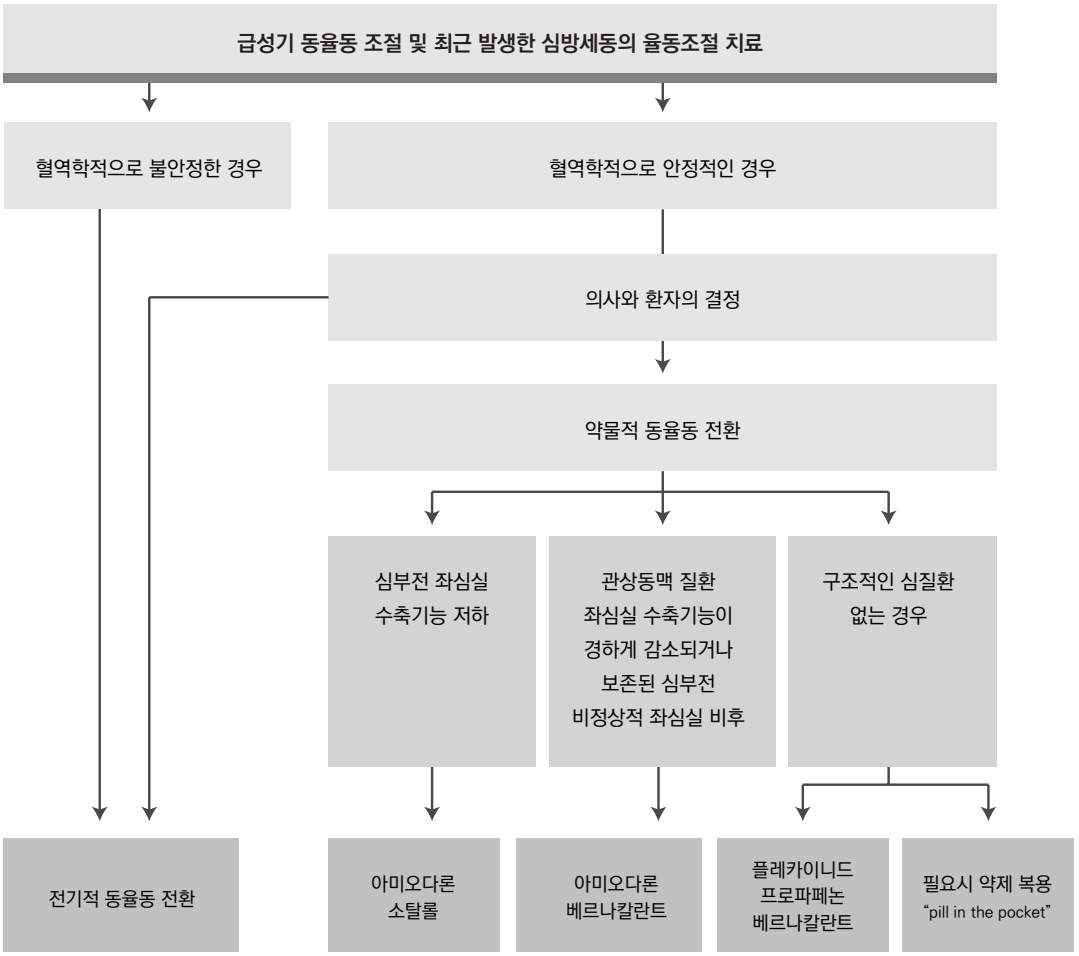
와파린을 사용하여 적절하게 항응고요법을 선행하는 경우 색전증의 발생빈도는 1% 정도 낮아지고 국내 다기관 연구에도 유사한 결과를 보였다.[638,641-643] 이러한 효과는 NOAC에서도 관찰되며 RE-LY, ROCKET AF 및 ARISTOTLE의 III 상 연구를 후향적으로 분석한 결과 NOAC을 와파린과 비교했을 때 안전성과 유용성에서 차이가 없었다.[644-646] RE-LY 연구에서 다비가트란은 와파린과 비교하였을 때 30일내 뇌졸중이나 전신성 색전증의 비율을 0.3-0.8%로 줄였고, 주요한 출혈 발생 비율에서도 차이가 없었다.[644] ARISTOTLE 연구에서 30일내 뇌졸중이나 전신성 색전증의 발생이 단 한 건도 없었고 아픽사반과 와파린 그룹 중 각각 1명

에서만 주요한 출혈이 발생하였다.[645] ROCKET AF 연구에서 와파린과 비교하여 볼 때 뇌졸중과 전신성 색전증의 발생율 및 입원율에서는 차이가 없었으나, 리바록사반을 사용한 군에서 출혈의 발생이 높게 관찰되었다 (HR 1.51, 95% CI 1.12-2.05, p=0.0072).[646] 이러한 연구결과들을 토대로 NOAC은 와파린과 비교해 안전성과 효과가 대등하므로 심율동전환을 위하여 와파린 대신 사용할 수 있다.

심율동전환에서 NOAC과 와파린을 비교한 전향적 연구 결과가 발표되었다.[647,648] 리바록사반과 와파린을 비교한 X-VeRT 연구는 1,504명의 환자를 대상으로 하였다. 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (transient ischemic attack), 말초 색전증, 심근 경색, 심혈관 사망에 있어 두 군에서 모두 낮았고 (0.51% vs. 1.02%), 주요 출혈도 각각 0.6%와 0.8%로 적었고, 두 군간 차이가 없었다. 하지만 항응고요법 시작부터 심율동전환 시행까지 기간은 리바록사반 군에서 24일, 와파린 군에서 34일로 리바록사반 군에서 통계적으로 유의하게 짧았다 (p<0.001).[647] 에독사반과 와파린을 비교한 ENSURE 연구는 2,199명의 환자를 대상으로 하였다.[648] 뇌졸중, 말초 색전증, 심근 경색, 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 심율동전환을 안전하게 할 수 있음을 보여주었다. 아픽사반과 와파린을 비교한 EMANATE 연구는 곧 발표될 예정이다.

위에서 소개된 연구들은 바탕으로 한 메타분석연구에서도 와파린과 비교하였을 때 심율동전환에서의 NOAC의 안정성과 유용성은 증명되었다.[649-651] 이후 real world data에 대한 분석이 시행되었고, 이는 주로 다비가트란과 리바록사반 및 아픽사반을 와파린과 비교한 연구였다.[652,653] 이 메타분석 연구에서도 NOAC을 사용하였을 때 뇌졸중과 일과성 허혈 발작 발생율은 1.6%로 와파린과 차이가 없었고, 출혈도 0.5%로 적었다.[652] 또한 real world data에서도 NOAC을 사용한 경우 와파린을 사용하였을 때 보다 심율동전환까지 소요되는 기간이 의미 있게 감소되었다. 경식도 초음파를 사용하지 않은 경우 항응고제 사용 후 25일 이내에 심율동전환시 시행된 빈도는 NOAC 사용 군에서 80%, 와파린 사용 군에서 67%로 유의한 차이를 보였다.[654] 다비가트란과 리바록사반을 사용한 국내의 소규모 연구에서도 비슷한 결과를 보였다.[655] 경식도 초음파는 심율동전환의 안전성 및 효과에 영향을 주지 않았다.[643]

그림 13. 급성기 동율동 조절 및 최근 발생한 심방세동의 율동조절 치료



13.2 장기적 동율동 조절 치료

항부정맥제 사용의 목적은 심방세동과 관련된 증상을 호전시키는 것이다.[50] 따라서 장기간의 항부정맥제 치료를 시작할 때는 증상의 정도, 약제의 부작용, 환자의 선호도간의 균형을 잘 맞추어야 한다. 항부정맥제를 사용할 때의 원칙은 다음과 같다.

1) 치료의 목적은 심방세동과 연관된 증상의 감소이다.
2) 정상 동율동을 유지하는 항부정맥제의 효과는 중등도이다.
3) 임상적으로 성공적인 항부정맥제 치료는 심방세동을 없애기 보다는 감소시킨다.
4) 한가지 항부정맥제가 실패했을 때는 다른 약제를 사용하여 임상적으로 만족할만한 반응을 얻는 경우도 있다.
5) 약제에 의한 부정맥의 유발가능성 또는 심장외의 부작용이 흔하다.
6) 효과보다는 안전성에 대한 고려가 항부정맥제의 선택에서 우선시 되어야 한다.

항부정맥제를 사용하면 사용하지 않았을 때보다 정상 동율동이 유지될 확률이 약 2배 정도 높으나[656], 사망률이나 심혈관계 합병증을 증가시키는 효과는 없고 율동 조절 치료는 항부정맥제의 부작으로 인해 입원을 경미하게 증가시킬 수 있다.[50,587,592-595] 그러므로, 항부정맥제의 부작용을 줄이기 위해 항부정맥제의 사용기간을 단축시키는 것이 바람직하다. 예를 들어, 전기적 심율동전환 치료 후에 플레카이니드를 이용한 4주간의 단기간 치료는 장기간 치료와 비교할 때 부작용이 적고 대부분의 심방세동 재발을 예방하였으며[589], 단기간의 항부정맥제 사용은 심방세동의 전극도자절제술 이후 조기재발을 예방하기 위해서도 사용된다.[657] 항부정맥제의 단기간 사용은 부작용의 위험성이 높은 환자나 심방세동이 재발할 가능성이 낮은 환자에게도 합리적이다. 항부정맥제와 전극도자절제술 외에 체중 감량, 혈압 조절, 심부전 치료 등 동반된 심혈관 질환의 치료도 정상 동율동을 유지하기 위해 도움이 된다.

13.2.1 장기적 치료를 위한 항부정맥제의 선택: 안정성 우선

일반적으로 항부정맥제를 처음 선택할 때는 약제의 안전성을 먼저 고려하여야 한다 (그림 14). 심방세동의 발생을 막기 위해 다음과 같은 항부정맥제들이 사용 가능하다 (표 21).

13.2.1.1 아미오다론

아미오다론은 다양한 이온채널을 차단하고 심박수를 줄이며 심부전 환자에게 안전하게 사용할 수 있다.[587,658] Torsades de pointes와 같은 부정맥을 일으킬 수 있으므로 심전도상에서 QT 간격과 T 및 U 파를 주의 깊게 관찰해야 한다.[659] 아미오다론은 특히, 장기적으로 사용할 때 심장 이외의 장기에 부작용을 일으킬 수 있어 다른 항부정맥제를 사용할 수 있는 경우라면 2차 약제로 사용하는 것이 권장된다.[660] 아미오다론은 반감기가 길기 때문에 단기간 치료 목적으로 사용하는 것은 적절하지 않다.[661]

13.2.1.2 드로네다론

드로네다론은 적어도 하나 이상의 심혈관 질병을 가지고 있는 발작성 또는 지속성 심방세동 환자에서 동율동을 유지하고 심박수를 줄여주며 심혈관계로 인한 입원을 줄여주고 심혈관 사망을 감소시킨다.[454,588] 드로네다론은 최근 비대상성 심부전 (심방세동 유무와 상관 없이) 환자와 영구적 심방세동 환자에서 사망률을 증가시키는 것으로 보고되었다.[662,663] 드로네다론은 크레아티닌 수치를 증등도로 증가시키는데 이것은 신장기능의 감소라기 보다는 배설의 감소로 인한 것이다.[664]

13.2.1.3 플레카이니드, 프로파페논, 필시카이니드

플레카이니드, 프로파페논 및 필시카이니드는 Vaughan Williams class IC 약제로 구조적인 심질환이 없는 심방세동 환자에서 심율동 조절을 위해 사용될 수 있다. 다른 나트륨통로 차단제와 마찬가지로 플레카이니드는 심근경색이 있었던 환자에서 사망률을 상승시킬 수 있으므로 허혈성 심질환이 있는 환자에서 사용을 피해야 하며[665,666], 같은 계열 약제인 프로파페논과 필시카이니드 또한 심근경색이 있었던 환자에서 사용을 피해야 한다. 추가적으로 세가지 약제 모두 심근 수축력을 감소시킬 수 있으므로 좌심실부전환자에서도 사용을 피해야 한다. (그림 14). 또한, 세 약제 모두 심방조동 동안에 심방 박동수를 감소시켜서, 1:1 방실전도를 초래하여 심실 박동수를 증가 시킬 수 있다. 따라서 방실전도 차단약제를 반드시 같이 사용해야 한다. 약제사용에 따른, 사용-의존적 (use-dependent) PR 및 QRS 간격의 증가가 약제사용전과 비교하여 25%까지 관찰될 수 있다. QRS 간격이 25% 이상 증가하는 것은 약제사용과 연관된 부정맥 발생과 연관이 있다.[667] 그러므로, 심실내 전도장애 또는 각차단을 포함하여 전도장애가 있는 환자의 경우, 특히 심박동기가 없는 경우에서는 주의해서 약제를 사용을 해야 한다.[668] 심장 이외의 부작용은 흔하지 않으나, 어지럼증, 시야장애가 발생할 수 있으며, 프로파페논의 경우 미각이상을 초래할 수도 있다.[669,670] 프로파페논은 베타차단효과가 있으며, 플레카이니드와 함께 CYP2D6의 기질이 되며, 이것은 7% 인구에서는 없는 것 (poor metabolizer)으로 알려져 있다. CYP2D6는 퀴니딘, 플루옥세틴 및 삼환계 항우울제로 억제된다. 따라서 약제 상호작용 또는 유전적 취약성이 있으면 높은 혈중 농도를 초래할 수 있다. 플레카이니드와 프로파페논은 발작성 심방세동 뿐만 아니라[619,671], 지속성 심방세동 환자에서도 심방세동 재발 방지 또는 동율동 유지기간 연장에 도움이 된다.[672-678] 총 21,305 명이 포함된 59개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에 따르면, Class IA 약제 및 소타롤은 모든 원인 사망률의 증가와 연관이 있으나 플레카이니드 와 프로파페논는 사망률의 증가와 관련이 없다고 보고되었다.[656] 특히 Class IC 약제는 심방세동의 재발율을 상당히 감소시킨다고 보고되었다. 플레카이니드와 프로파레논은 드로네다론및 소타롤과 비교하여 심방세동 재발 감소 효과가 비슷하며, 아미오다론보다는 심방세동 재발 감소효과가 약하다.[679,680] 필시카이니드는 일본에서 개발된 Class IC 약제로 현재 우리나라에서도 경구제제로서 사용되고 있다. 심방세동의 동율동 전환 및 유지 모두에 효과적이며[681] 최근의 한 교차연구에서 필시카이니드가 발작성 심방세동 환자의 재발율과 삶의질에 있어서 플레카이니드와 차이가 없는 것으로 보고되었다.[682]

13.2.1.4 소타롤

소타롤은 Vaughan Williams Class III 약제로서 회귀성 기전 (re-entry mechanism)을 가진 부정맥을 억제하는 데 효과적인 약물이다. 소타롤은 동율동 전환에는 효과가 없으나, 일단 동율동 전환이 된 환자에서 심방세동의 재발 방지에는 효과적이다. 심방세동 환자의 30-50% 의 환자에서 1년간 동율동이 유지되는 것으로 알려져 있다.[683,684] CTAF (Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigations) 연구에서, 16개월의 관찰 기간 동안 아미오다론 복용군에서는 35%의 환자에서 재발하였지만 소타롤 복용군에서는 63% 의 환자에서 재발하였다.[586] 동율동 유지 효과를 비교한 다른 연구 (SAFE-T 연구)에서도 소타롤이 아미오다론에 비하여 효과가 적은 것을 확인하였으나[605], 프로파페논과는 효과가 비슷한 것으로 확인되었다.[586] SAFE-T 연구에서는 허혈성 심질환을 가진 환자군에서 sotalol 및 amiodarone 을 복용하는 경우 허혈성 질환이 없는 환자에 비하여 동율동 유지가 보다 효과적인 것으로 확인되었다.[605] 또한 이 연구에서는 또한 허혈성 심질환을 가진 환자에서 아미오다론 과 소타롤이 동율동 유지 효과가 비슷한 것으로 확인되었다.[605] 최근 수행된 연구에서는, 심방세동 및 관상동맥질환을 함께 가지고 있는 환자에서 소타롤을 복용한 군이 아미오다론을 복용한 군에 비하여 생존율이 높았으며, 부작용도 적어 약물에 대한 순응도도 좋았다고 보고하였다.[685] 따라서 심방세동 환자에서 허혈성 심질환이 동반될 경우, 아미오다론 보다는 소타롤을 먼저 선택하는 것이 적절할 수 있다. 소타롤은 약물 유발성 긴 QT 증후군을 잘 일으키는 것으로 알려져 있으며, 일부 비교 연구에서는 소타롤 사용군에서 사망률이 증가하는 경향 (odds ratio: 3.44, 95% confidence interval:1.02-11.59)도 확인되었다.[686] 소타롤 은 간에서 거의 대사되지 않고 신장에서 배설되므로, 만성 콩팥병이 있거나 콩팥기능이 불안정한 환자에서 약물 유발성 긴 QT 증후군의 발생 여부에 주의를 기울여야 한다.[687] 소타롤을 안전하게 사용하기 위해서는, 심전도상에서 QTc가 450ms 이하일 경우 약물을 시작하여야 한다. 또한 최소한 3일간 심전도를 시행하여, QT 구간이 500ms 이상으로 증가할 경우 약물의 용량을 감량하여야 한다. 한편, 소타롤은 활동 전위 기간(action potential duration)을 증가시키는데, 이는 맥박수가 감소할수록 QT 간격이 길어지게 되며, “reverser use dependence” 라는 현상을 유발한다.[688] 따라서 소타롤을 복용하는 환자에서 서맥이 발생할 경우 서맥으로 인한 torsades de pointes 가 발생할 수 있다는 점을 유념하여야 한다.

13.2.2 부정맥 유발 위험성을 구별하기 위한 12-유도 심전도 소견

심방세동 치료 목적으로 항부정맥제 복용 시, 심장 내 전기생리학적 변화가 나타나게 되므로[689], 오히려 부정맥을 유발시킬 수 있어 주의를 요한다. 고위험군을 예측할 수 있는 소견은 12유도 심전도의 변화로부터 감지할 수 있기 때문에 항부정맥제 처방 전 반드시 기저 심전도를 미리 기록해두는 것이 필요하다. 만일 기저 심전도에서 심각한 동기능 부전 혹은 전도장애가 있거나 QT 간격이 500ms 이상으로 이미 길어져 있으나 심박동기가 없는 환자에서는 항부정맥제 처방 시 더욱 주의가 필요하다.[668] 약제 사용 중에는 심전도상 PR[667,690], QT[691] 및 QRS[667] 간격, U파의 발생[659] 등이 중요한 변화 소견인데, Vaughan Williams Class IC 약제인 플레카이니드, 프

로파페논 및 필시카이니드는 주로 나트륨 통로를 억제시켜 심장 내 전도 속도를 늦추므로 PR 및 QRS 간격이 연장된다.[692] 이는 정상적인 약제 반응이지만 만일 기저 심전도에 비해 간격이 25% 이상 증가하게 되면 약제 감량 또는 중단이 필요하다.[667,693] Vaughan Williams Class III 약제인 소타롤, 드로네다론 및 아미오다론은 주로 칼륨 통로를 억제하므로 재분극 이상이 두드러지게 나타난다.[692] 즉, 이러한 약제 복용 중 QT 간격이 500ms 이상 또는 기저 심전도보다 60ms 이상 증가하거나 새로운 U파 발생시 Torsades de pointes 발생의 위험신호이므로 항부정맥제 감량 또는 중단을 고려해야 한다.[659,694-696] 따라서 항부정맥제를 복용하는 환자는 심전도의 주기적 추적관찰이 필수적인데, 약제 사용 초기에 심전도 변화가 가장 뚜렷하므로 Class IC 약제 및 소타롤은 약제 시작 3일째까지 매일, 드로네다론 및 아미오다론은 약제 시작 1주일 째 확인이 필요하며, 이후로는 최소 6개월에 한 번씩의 심전도 추적 관찰이 권고된다.[124,589,695]

13.2.1.3 플레카이니드, 프로파페논, 필시카이니드

플레카이니드, 프로파페논 및 필시카이니드는 Vaughan Williams class IC 약제로 구조적인 심질환이 없는 심방세동 환자에서 심율동 조절을 위해 사용될 수 있다. 다른 나트륨통로 차단제와 마찬가지로 플레카이니드는 심근경색이 있었던 환자에서 사망률을 상승시킬 수 있으므로 허혈성 심질환이 있는 환자에서 사용을 피해야 하며[665,666], 같은 계열 약제인 프로파페논과 필시카이니드 또한 심근경색이 있었던 환자에서 사용을 피해야 한다. 추가적으로 세가지 약제 모두 심근 수축력을 감소시킬 수 있으므로 좌심실부전환자에서도 사용을 피해야 한다. (그림 14) 또한, 세 약제 모두 심방조동 동안에 심방 박동수를 감소시켜서, 1:1 방실전도를 초래하여 심실 박동수를 증가 시킬 수 있다. 따라서 방실전도 차단약제를 반드시 같이 사용해야 한다. 약제사용에 따른, 사용-의존적 (use-dependent) PR 및 QRS 간격의 증가가 약제사용전과 비교하여 25%까지 관찰될 수 있다. QRS 간격이 25% 이상 증가하는 것은 약제사용과 연관된 부정맥 발생과 연관이 있다.[667] 그러므로, 심실내 전도장애 또는 각차단을 포함하여 전도장애가 있는 환자의 경우, 특히 심박동기가 없는 경우에서는 주의해서 약제를 사용을 해야 한다.[668] 심장 이외의 부작용은 흔하지 않으나, 어지럼증, 시야장애가 발생할 수 있으며, 프로파페논의 경우 미각이상을 초래할 수도 있다.[669,670] 프로파페논은 베타차단효과가 있으며, 플레카이니드와 함께 CYP2D6의 기질이 되며, 이것은 7% 인구에서는 없는 것 (poor metabolizer)으로 알려져 있다. CYP2D6는 퀴니딘, 플루옥세틴 및 삼환계 항우울제로 억제된다. 따라서 약제 상호작용 또는 유전적 취약성이 있으면 높은 혈중 농도를 초래할 수 있다. 플레카이니드와 프로파페논은 발작성 심방세동 뿐만 아니라[619,671], 지속성 심방세동 환자에서도 심방세동 재발 방지 또는 동율동 유지기간 연장에 도움이 된다.[672-678] 총 21,305 명이 포함된 59개의 연구를 이용한 최근의 메타분석에 따르면, Class IA 약제 및 소타롤은 모든 원인 사망률의 증가와 연관이 있으나 플레카이니드 와 프로파페논는 사망률의 증가와 관련이 없다고 보고되었다.[656] 특히 Class IC 약제는 심방세동의 재발율을 상당히 감소시킨다고 보고되었다. 플레카이니드와 프로파레논은 드로네다론및 소타롤과 비교하여 심방세동 재발 감소 효과가 비슷하며, 아미오다론보다는 심방세동 재발 감소효과가 약하다.[679,680] 필시카이니드는 일본에서 개발된 Class IC 약제로 현

재 우리나라에서도 경구제제로서 사용되고 있다. 심방세동의 동율동 전환 및 유지 모두에 효과적이며[681] 최근의 한 교차연구에서 필시카이니드가 발작성 심방세동 환자의 재발율과 삶의질에 있어서 플레카이니드와 차이가 없는 것으로 보고되었다.[682]

13.2.1.4 소타롤

소타롤은 Vaughan Williams Class III 약제로서 회귀성 기전 (re-entry mechanism)을 가진 부정맥을 억제하는 데 효과적인 약물이다. 소타롤은 동율동 전환에는 효과가 없으나, 일단 동율동 전환이 된 환자에서 심방세동의 재발 방지에는 효과적이다. 심방세동 환자의 30-50% 의 환자에서 1년간 동율동이 유지되는 것으로 알려져 있다.[683,684] CTAF (Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigations) 연구에서, 16개월의 관찰 기간 동안 아미오다론 복용군에서는 35%의 환자에서 재발하였지만 소타롤 복용군에서는 63% 의 환자에서 재발하였다.[586] 동율동 유지 효과를 비교한 다른 연구 (SAFE-T 연구)에서도 소타롤이 아미오다론에 비하여 효과가 적은 것을 확인하였으나[605], 프로파페논과는 효과가 비슷한 것으로 확인되었다.[586] SAFE-T 연구에서는 허혈성 심질환을 가진 환자군에서 sotalol 및 amiodarone 을 복용하는 경우 허혈성 질환이 없는 환자에 비하여 동율동 유지가 보다 효과적인 것으로 확인되었다.[605] 또한 이 연구에서는 또한 허혈성 심질환을 가진 환자에서 아미오다론 과 소타롤이 동율동 유지 효과가 비슷한 것으로 확인되었다.[605] 최근 수행된 연구에서는, 심방세동 및 관상동맥질환을 함께 가지고 있는 환자에서 소타롤을 복용한 군이 아미오다론을 복용한 군에 비하여 생존율이 높았으며, 부작용도 적어 약물에 대한 순응도도 좋았다고 보고하였다.[685] 따라서 심방세동 환자에서 허혈성 심질환이 동반될 경우, 아미오다론 보다는 소타롤을 먼저 선택하는 것이 적절할 수 있다. 소타롤은 약물 유발성 긴 QT 증후군을 잘 일으키는 것으로 알려져 있으며, 일부 비교 연구에서는 소타롤 사용군에서 사망률이 증가하는 경향 (odds ratio: 3.44, 95% confidence interval:1.02-11.59)도 확인되었다.[686] 소타롤 은 간에서 거의 대사되지 않고 신장에서 배설되므로, 만성 콩팥병이 있거나 콩팥기능이 불안정한 환자에서 약물 유발성 긴 QT 증후군의 발생 여부에 주의를 기울여야 한다.[687] 소타롤을 안전하게 사용하기 위해서는, 심전도상에서 QTc가 450ms 이하일 경우 약물을 시작하여야 한다. 또한 최소한 3일간 심전도를 시행하여, QT 구간이 500ms 이상으로 증가할 경우 약물의 용량을 감량하여야 한다. 한편, 소타롤은 활동 전위 기간(action potential duration)을 증가시키는데, 이는 맥박수가 감소할수록 QT 간격이 길어지게 되며, “reverser use dependence” 라는 현상을 유발한다.[688] 따라서 소타롤을 복용하는 환자에서 서맥이 발생할 경우 서맥으로 인한 torsades de pointes 가 발생할 수 있다는 점을 유념하여야 한다.

13.2.2 부정맥 유발 위험성을 구별하기 위한 12-유도 심전도 소견

심방세동 치료 목적으로 항부정맥제 복용 시, 심장 내 전기생리학적 변화가 나타나게 되므로[689], 오히려 부

정맥을 유발시킬 수 있어 주의를 요한다. 고위험군을 예측할 수 있는 소견은 12유도 심전도의 변화로부터 감지할 수 있기 때문에 항부정맥제 처방 전 반드시 기저 심전도를 미리 기록해두는 것이 필요하다. 만일 기저 심전도에서 심각한 동기능 부전 혹은 전도장애가 있거나 QT 간격이 500ms 이상으로 이미 길어져 있으나 심박동기가 없는 환자에서는 항부정맥제 처방 시 더욱 주의가 필요하다.[668] 약제 사용 중에는 심전도상 PR[667,690], QT[691] 및 QRS[667] 간격, U파의 발생[659] 등이 중요한 변화 소견인데, Vaughan Williams Class IC 약제인 플레카이니드, 프로파페논 및 필시카이니드는 주로 나트륨 통로를 억제시켜 심장 내 전도 속도를 늦추므로 PR 및 QRS 간격이 연장된다.[692] 이는 정상적인 약제 반응이지만 만일 기저 심전도에 비해 간격이 25% 이상 증가하게 되면 약제 감량 또는 중단이 필요하다.[667,693] Vaughan Williams Class III 약제인 소타롤, 드로네다론 및 아미오다론은 주로 칼륨 통로를 억제하므로 재분극 이상이 두드러지게 나타난다.[692] 즉, 이러한 약제 복용 중 QT 간격이 500ms 이상 또는 기저 심전도보다 60ms 이상 증가하거나 새로운 U파 발생시 Torsades de pointes 발생의 위험신호이므로 항부정맥제 감량 또는 중단을 고려해야 한다.[659,694-696] 따라서 항부정맥제를 복용하는 환자는 심전도의 주기적 추적관찰이 필수적인데, 약제 사용 초기에 심전도 변화가 가장 뚜렷하므로 Class IC 약제 및 소타롤은 약제 시작 3일째까지 매일, 드로네다론 및 아미오다론은 약제 시작 1주일 째 확인이 필요하며, 이후로는 최소 6개월에 한 번씩의 심전도 추적 관찰이 권고된다.[124,589,695]

그림 14. 심방세동 환자에서 장기적 동율동 조절 항부정맥제의 선택

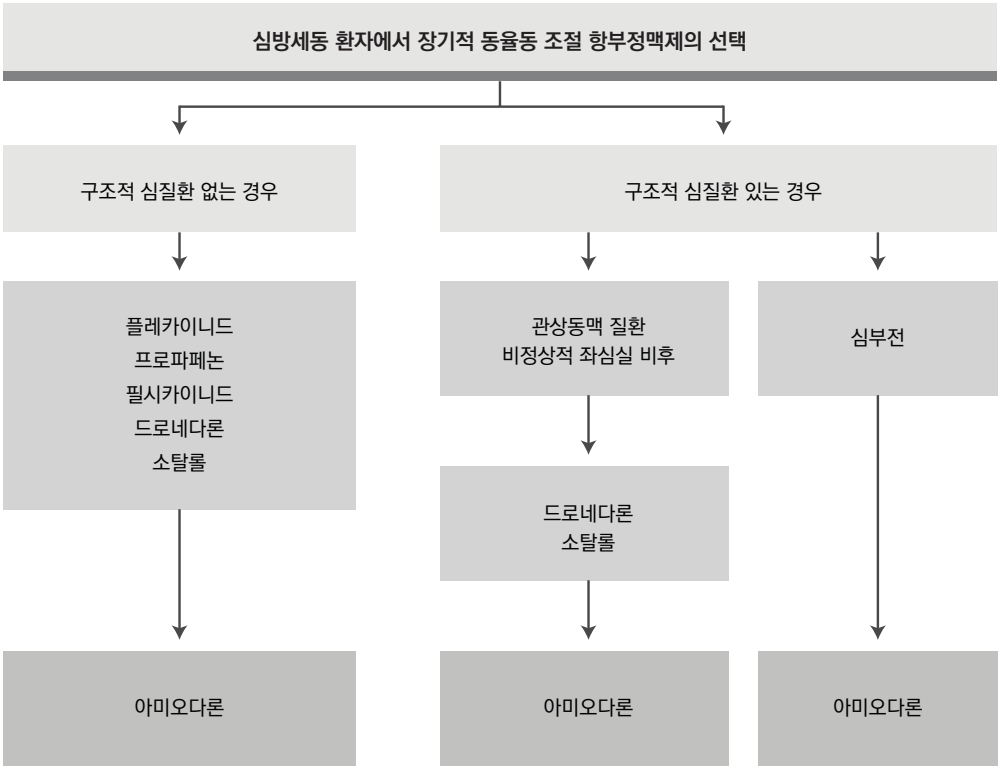


표 21. 동율동을 유지하기 위해 사용되는 경구 항부정맥제의 특성

약제	용량	금기증 및 주의사항	약제 중단을 고려해야 하는 경고 징후	방실결절 전도저하	심전도 모니터링
Amiodarone	600mg을 분복하여 4주간, 400mg을 분복하여 4주간, 이후 200mg 매일	QT 간격을 연장하는 약제와 병용시와 동결절 또는 방실결절과 전도기능 장애가 있는 경우 주의 비타민 K 길항제와 디지탈리스는 감량필요 스타틴과 병용시 근육병 증가 간질환이 있을 경우 주의	QT 간격의 연장〉 500 ms	심방세동에서 10-12 회/분	시작 전, 1주, 4주
Dronedarone	400mg bid	NYHA III 또는 IV 또는 불안정한 심부전, QT 간격을 연장하는 약제 또는 강력한 CYP3A4 억제제(예: verapamil, diltiazem, azole 항진균제)의 병용 투여, Crcl〈30mg/ml 인 경우 금기) 디지털리스,베타차단체, 스타틴의 일부는 용량감량 필요 혈중 크레아티닌 농도가 0.1-0.2 mg/dL 상승이 흔하나 신장기능의 악화를 의미하는 것은 아님 간질환이 있을 경우 주의	QT 간격의 연장〉 500 ms	심방세동에서 10-12 회/분	시작 전, 1주
Flecainide	100-150 mg bid	CrCl〈50 mg/mL, 간질환, 허혈성 심질환, 좌심실 구혈을 저하의 경우 금기 동결절 또는 방실결절과 전도기능 장애가 있는 경우 주의 CYP2D6 저해제(예:fluoxetine 또는 삼환계 항우울제)가 혈중농도를 증가시킴	QRS 간격의 증가〉 25%	없음	시작전, 시작1일, 시작2-3일
Propafenone Propafenone SR	150-300mg tid 225-425 bid	허혈성 심질환, 좌심실 구혈율 저하의 경우 금기 동결절 또는 방실결절과 전도기능 장애, 간기능 장애, 신기능 장애, 또는 천식이 있는 경우 주의 디지털리스와 와파린 용량을 증가 시킴	QRS 간격의 증가〉 25%	미약	시작전, 시작1일, 시작2-3일
Pilsicainide	50 mg tid	허혈성 심질환, 좌심실 구혈율 저하의 경우 금기 동결절 또는 방실결절과 전도기능 장애, 신기능 장애가 있는 경우 주의	QRS 간격의 증가〉 25%	없음	시작전, 시작1일, 시작2-3일
Sotalol	80-160 mg bid	유의한 LV, 수축기 심부전, 천식, QT 간격의 증가, 저칼륨혈증, CrCl〈50mg/mL 인 경우 금기 중등도의 신장기능 저하인 경우 세심한 용량조절 필요	QT 간격의 연장〉500 ms, 약제 시작 후 QT 간격의 증가〉60ms	고용량의 베타 차단제와 유사	시작 전, 시작1일, 시작2-3일

13.2.3 새로운 항부정맥제

이상에 언급된 기존에 상용되고 있는 항부정맥제 이외에도 다양한 이온 채널을 억제하여 항부정맥 효과를 나타내는 약제들이 있다.

13.2.3.1 베르나칼란트 (vernakalant)

다른 항부정맥제에 비해 심방 선택적이며 초기 활성 칼륨 통로 및 박동수 의존 나트륨 통로를 선택적으로 차단하며 사용-의존성 (use-dependency) 을 보인다는 점에서 특이한 약제이다.[697,698] 구조적 심질환이 없거나 심하지 않은 환자에서 3시간~7일 내 급성으로 발생한 비교적 혈역학적으로 안정된 심방세동의 빠른 동율동 전환을 기대해볼 수 있는 정맥주사제로, 위약과 비교한 3상 연구나 아미오다론, 이뷰틸라이드와 비교한 무작위 연구에서도 대조군 대비 강력한 동율동 전환율을 보여주었다.[698-700] 아직 국내에서는 허가 전이나 향후 치료 효과가 기대된다.

13.2.3.2 이바브라딘 (ivabradine)

동방결절의 funny 채널을 억제하여 심박수를 감소시키는 역할을 하며, 협심증이나 좌심실 구혈율 감소 심부전에서 예후 개선의 목적으로 사용이 허가된 약제이다.[701] 그러나 오히려 심방세동 발생을 15% 증가시키는 것으로 보고되어 약제 사용시 주의를 요한다.[701]

13.2.4 비항부정맥제의 항부정맥 효과

13.2.4.1 레닌-안지오텐신 시스템 억제제

메타 분석에 따르면 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제는 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자나 좌심실 구혈율 저하 심부전 환자, 또는 전기적 동율동 전환술을 시행받은 환자에서 심방세동의 새로운 발생을 감소시켰다.[702,703] 그러나, 구조적 이상이 없는 발작성 심방 세동 환자나 구조적 이상은 있으나 일차 예방 목적의 환자에서는 심방세동의 예방 또는 감소 효과를 일관되게 보이지 않았다.[703,704] 최근 심부전 치료제로 각광받고 있는 neprilysin 억제제는 추가적인 연구가 필요하겠으나 안지오텐신 전환효소 억제제 및 안지오텐신 수용체 차단제와 부정맥 감소 측면에서는 크게 다르지 않은 것으로 보이며[705], 알도스테

론 길항제는 심방세동 예방에 효과가 있었다는 보고는 있으나[706,707], 현재로서는 심방세동 치료제로 권고할 정도의 근거는 충분하지 않다.

13.2.4.2 베타 차단제

베타차단제는 심부전, 협심증, 고혈압 등 다양한 심혈관계 질환에서 흔히 쓰이는 약제로, 베타 수용체를 차단함으로써 전도계의 자동능을 낮추고 L형 칼슘 채널이나 funny 채널을 억제하여 항부정맥 효과를 나타낸다.[692] 동율동 상태의 좌심실 구혈율 감소 심부전 환자에서 심방세동의 새로운 발생을 감소시키는 것으로 메타 분석에서 보고한 바 있으며[42], 증상 있는 심방세동의 재발을 감소시킨 보고도 있으나[708,709] 심방세동의 심박수 조절보다 동율동 유지 효과인 것인지는 분명하지 않다.

13.2.4.3 항고지혈증제

스타틴 계열 약제는 특히 관상동맥 우회술 등의 심장수술 후 심방세동 예방 효과로 관심을 끌었으나[710,711], 최근 대규모 무작위 연구에서 심장수술 후 심근보호 효과나 심방세동 예방의 근거가 없으며 오히려 급성 신손상을 야기시킨다는 보고가 발표된 바 있어[712] 약제 사용에 신중을 요한다. 고도 불포화지방산은 지금까지의 연구에서 심방세동 예방의 충분한 근거는 부족하다.[713-715]

13.3 전극도자 절제술 (Catheter ablation)

13.3.1 심방세동 전극도자 절제술시 항응고 요법 (Anticoagulation in AF ablation)

	권고사항	등급 (class)	근거정도 (LOE)
시술 전	와파린 또는 다비가트란으로 시술 전 항응고 치료를 받은 환자는 약제를 중단하지 않는 시술을 권고한다.	I	A
	리바록사반으로 시술 전 항응고 치료를 받은 환자는 약제를 중단하지 않는 시술을 권고한다.	I	B-R
	다비가트란, 리바록사반 이외의 NOAC을 복용하는 환자에서는 중단하지 않는 시술이 타당하다.	IIa	B-NR
	심방세동의 동율동 전환에 대한 항응고치료는 심방세동 전극도자 절제술을 시행하는 환자가 반드시 잘 따라야 한다.	I	B-NR
	심방세동 전극도자 절제술 전에 NOAC 사용 환자는 시술 전 1-2회 복용을 중단하고 시술 후 재시작하는 것이 타당하다.	IIa	B-NR
	심방세동 전극도자 절제술을 받기 위해 3주 이상 항응고제를 치료 받은 환자에서 경식도 초음파를 시행하는 것이 타당하다.	IIa	C-EO
	심방세동 전극도자 절제술을 받기 전 동율동이면서 항응고제를 복용하지 않은 환자에서 경식도 초음파를 시행하는 것이 타당하다.	IIb	C-EO
	경식도 초음파를 하지 못한 환자에서 심방내 혈전 유무를 점검하기 위해 심장내 초음파 검사를 고려할 수 있다.	I	B-NR
시술 중	심방세동 전극도자 절제술을 위해 심방중격 천자 이전 또는 직후 헤파린을 투여해야 하며 시술 중 ACT는 최소 300초 이상으로 유지하도록 한다.	IIa	B-NR
	헤파린의 효과를 역전시키기 위해 시술 후 프로타민을 투여하는 것은 타당하다.	I	C-EO
시술 후	심방세동 전극도자 절제술 이전에 항응고치료를 하지 않았고 시술 후 와파린을 항응고제로 투여할 환자의 경우에는 시술 후 와파린으로 항응고제 투여와 함께 가교요법 (bridge therapy)으로 저용량 헤파린이나 경정맥 헤파린을 사용해야 한다.	I	C-EO
	심방세동 전극도자 절제술 이후 와파린 또는 NOAC으로 최소 2개월 동안 항응고 치료할 것을 권장한다	I	C-EO
	심방세동 전극도자 절제술 이후 시술의 성공 유무와 상관없이 항응고제 치료 지침을 준수할 것을 권고한다.	I	C-EO
	심방세동 전극도자 절제술 이후 항응고 치료를 2개월 이상 지속할지 여부는 시술의 성공 유무와 상관없이 환자의 혈전색전 위험도에 따라 결정하도록 해야 한다.	I	C-EO
	심방세동 전극도자 절제술 이전 항응고치료를 받지 않았거나 와파린, NOAC 등을 시술 전 중단했던 경우에는 시술 후 지혈이 된지 3-5시간 뒤에 NOAC을 투여하는 것이 타당하다.	IIa	C-EO
	환자의 상태나 선호에 따라서 항응고제를 중단하고자 고려하는 경우에는 심방세동 재발에 대해 지속적인 또는 잦은 심전도 모니터링을 고려해야 한다.	IIb	C-EO

LOE; Level of evidence

A: Level A if the data were derived from high-quality evidence from more than one randomized clinical trial, meta-analyses of high- quality randomized clinical trials, or one or more randomized clinical trials corroborated by high-quality registry studies.

B-R: Data was moderate-quality evidence from one or more randomized clinical trials, or meta-analyses of moderate-quality randomized clinical trials.

B-NR: NR was used to denote moderate-quality evidence from one or more well-designed, well-executed non-randomized studies, observational studies, or registry studies. This designation was also used to denote moderate-quality evidence from meta-analyses of such studies.

C-LD: when the primary source of the recommendation was randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution, meta-analyses of such studies, or physiological or mechanistic studies of human subjects

C-EO: was defined as expert opinion based on the clinical experience of the writing group.

전극도자 절제술은 증상이 있는 심방세동 환자에서 효과가 확립된 치료 방법의 하나이다. 혈전 색전증은 시술 환자의 1-5%에서 발생하며 가장 심각한 합병증의 하나이다.[716-720] 시술 후 증상 없이 자기공명영상에서 이상 소견이 나타나는 silent stroke의 경우는 10-15%이지만 장기적으로 인지 기능의 장애에 영향을 주는지 등에 대한 임상적 의의는 분명치 않다.[37] 이러한 병변이 혈전에 의한 것인지 또는 고열에 변성된 혈액 성분에 의한 것인지 불분명하기 때문에 철저한 항응고 치료로 예방이 가능할 것인지도 확실치 않다.[721] 이러한 혈전 색전증을 예방하기 위하여 시술 중에는 비분획 (unfractionated) 헤파린을 활성응고시간(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 발생 빈도가 낮았다.[720] 1,584명을 무작위 배정하여 와파린 중단군과 지속군으로 나누어 시행한 연구에서 지속군에서 뇌졸중이 2명이 발생한데 비해 비지속군은 뇌졸중 29명, 일과성 뇌허혈증이 10명에서 발생하였다.[722] 따라서 심방세동 전극도자 절제술의 경우 와파린을 중단하지 않고, 시술하는 것이 보편화 되어 있고, 치료 권고사항이다.[723] 비타민 K 길항제를 투여하고 있는 환자는 시술 전후 계속 투여해야 한다 (목표 INR: 2-3).[724]

NOAC을 이용한 항응고 치료는 와파린을 대체할 수 있는 방법이 되었다.[646,725-728] 다비가트란과 리바록사반은 관찰 연구와 증례 보고를 통해 효과가 보고된 새로운 항응고제들이다.[725,729] 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 투여 받았는데 와파린 12명, 다비가트란 9명에서 혈전 색전이 발생하였다. 대출혈 또는 소출혈 발생율은 양군에서 비슷하였다. 따라서 이 연구는 다비가트란이 심방세동 전극도자 절제술 전후 안전성과 효과면에서 와파린과 비슷한 결과를 보였다.[730] 리바록사반 역시 몇 개의 관찰 연구가 있다.[722,729,731] 642명을 같은 수(각 321명씩)로 양군으로 나누어 항응고제를 지속 투여하면서 관찰한 연구에서 시술 후 첫 1개월 동안 대출혈 (리바록사반 5명,와파린 7명), 소출혈 (리바록사반 16명, 와파린 19명), 혈전색전증이 양군 각 1명에서 발생하여 양군에서 차이가 없었다. 따라서 리바록사반이 심방세동 절제술시에 와파린과 비교하여 안전성, 효과면에서 유사한 결과를 갖는다고 보고하였다. 많은 관찰연구에서 비중단 아픽사반은 출혈, 혈전색전증 빈도가 낮다고 보고하였다.[726,728,732] 따라서 시술 특이적인 뇌졸중 위험도, 무증상 뇌졸중, 출혈에 대한 NOAC의 효과를 와파린과 비교하는 무작위, 전향성 연구의 필요성이 강조되게 되었다.

전극도자 절제술 경험이 많은 병원에서 시행된 관찰연구에서 비중단 NOAC 치료에 대한 안전성 문제에 대한 보고는 부족한 실정이다.[730,733] 지속적인 NOAC과 비타민 K 길항제를 심방세동 전극도자 절제술 200명 환자에서 사용하는 비교 연구가 최근 발표되었고, 여러 연구들이 진행 중이다.[731,734-736] 첫 연구는 전극도자 절제술 200명의 환자를 대상으로 NOAC과 비타민 K 길항제를 비교한 VENTURE-AF 연구이며 리바록사반과 비타민 K 길항제의 사건 발생률은 비슷한 결과를 보였다.[731] RE-CIRCUIT 연구는 다비가트란 110 mg, 150 mg 복용하는 군과 와파린을 복용하는 군으로 하여 효과, 안정성을 비교하였다. 다비가트란은 와파린에 비하여 혈전색전 예방 효과는 차이가 없었고 시술 전후 출혈 빈도를 감소시켰다.[736] 아픽사반 (AXAFA – AFNET 5 (Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation)을 이용한 연구가 진행 중 이다. 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 항응고치료에 대해서는 현재까지 잘 기획된 연구 결과가 없기 때문에 율동 조절에 대한 결과 여부와 상관없이 일반적인 권고사항을 따라야 한다.

시술 중에는 헤파린을 주입하여 활성응고시간을 300 초 정도로 유지하도록 한다. 모든 환자에서 시술 후 항응고치료는 최소 8주 이상 지속한다. 시술 후 색전증의 빈도는 체계적으로 연구된 바는 없으며 주로 절제술을 받지 않은 환자들의 자연경과 결과로부터 얻은 결과를 바탕으로 차용되었다. 관찰연구에서 시술 후 처음 몇 년 동안 비교적 낮은 빈도의 뇌졸중이 보고되었으나, 재발성 심방세동과 항응고치료제의 안정성에 대한 장기 추적결과를 고려해야 한다.[737-742]

13.4 치료실패에 대한 리듬조절선택

심방세동 도자절제술 이후에 발생한 심방세동 재발환자에 대해 어떻게 치료할 것인가에 대해서 명확하게 권고를 할 수 있는 근거는 아직까지 부족하다. 도자절제술 이후 초기 재발의 심방세동 혹은 심방빈맥 (시행 후 8주 이내) 는 심장율동전환으로 치료될 수 있으며, 많은 심방세동 도자절제술 관련 연구에서는 항부정맥제 치료에 실패한 환자들이 연구에 등록되어 있다. 즉, 여러 연구에 기반하여, 항부정맥제를 통한 리듬조절치료에도 불구하고, 증상이 재발하는 환자들에게 심방세동 도자절제술이 고려될 수 있다. 항부정맥제 치료를 동반한 도자절제술은 (hybrid 치료 포함) 한가지 치료만으로 효과적이지 않은 환자들에게 항부정맥제와 도자절제술의 동반해서 치료 효과를 상승시킬 수 있는 가능성을 보여주고 있다. 리듬조절이 없는 맥박수조절, 외과적 절제술 혹은 반복적인 도자절제술 또한 치료 전략으로 고려될 수 있다. 치료에 대한 환자의 선호 및 국소적인 접근은 처음 동성맥 회복에 대한 치료 실패 이후에, 향후 리듬조절치료를 필요로 하는 환자에 있어서 치료 선택에 정보를 주는 중요한 고려요소이다.

13.5 심방세동 심장팀

향후 리듬조절치료가 요구되며, 리듬조절이 필요한 환자 중에 리듬조절에 실패한 환자에 있어서 치료 선택에 복잡성을 고려할 때, 심방세동 심장팀으로부터 심방세동 외과적 치료 혹은 광범위한 도자 절제술을 포함한 치료법들이 제시될 수 있다. 이는 ERHA III 혹은 IV 정도의 심한 심방세동 증세를 가지고 있는 환자에 있어서 맥박수 조절로 전환할 때도 적용을 할 수 있다. 심방세동 심장팀은 항부정맥제 치료에 전문적으로 하는 심장내과 전문의 및 부정맥 전문의, 심장외과의, 심방세동시술 및 수술 기사들로 구성될 수 있으며, 이러한 심방세동 심장팀은 복잡한 리듬조절치료가 요구되는 환자에 있어서 리듬조절효과를 높이기 위한 적절한 치료법을 제시할 수 있다.

14. 복합 율동 조절 치료

14.1 항부정맥약제와 도자절제술의 결합 치료

심방세동의 치료 전략은 매우 제한적이다. 일반적인 약물 치료는 만족스럽지 못한 경우가 많고 합병증 발생 빈도가 높다. 장기적인 항부정맥제 투여 효과는 심방세동의 형태에 따라 달라지며 효과가 우수한 아미오다론도 50% 정도이다.[743,744]

항부정맥제는 여러 가지 부작용이 나타날 수 있으며 새로운 부정맥을 유발하여 때로는 치명적인 결과를 초래하기도 한다.[745] 항부정맥제는 부정맥의 완치보다는 부정맥의 발생과 재발을 억제하는 목적으로 사용되기 때문에 젊은 연령의 환자는 장기간 복용해야 하는 경우가 많고 그에 따라 부작용의 발생 위험이 높아지고 많은 비용을 필요로 하게 된다. 하지만 낮은 효용성으로 인해 1980년대에 이르러 심방세동에 대한 비약물적 치료 방법을 찾으려는 노력이 가속화 되었다. 만족스러운 치료 약제가 거의 없었기 때문에 약물적 및 비약물적 방법으로 치료에 접근하는 소위 혼합 치료 (hybrid therapy) 방법이 새롭게 대두되었다.

혼합치료의 개념은 서로 다른 치료 전략의 장점을 병합하여 상승효과를 낼 수 있다는 개념에 기초를 한 것이다. 이에는 다음에 설명하는 방법들이 있다.

14.1.1 전기적 율동전환과 항부정맥제

전기 충격을 이용하여 부정맥 (심방세동)을 정상 동율동으로 전환하는 것은 흔히 사용되는 치료 방법의 하나이다. 직류충격의 성공율은 부정맥 지속 기간, 심방의 크기, 연령, 동반 질환, 항부정맥제의 사전 사용 여부 등에 따라 달라진다. 직류 충격 이전 IC, III 항부정맥제를 사전에 사용하게 되면 직류충격의 효과를 상승시킨다는 것은 이미 여러 연구결과들에서 입증된 바 있다.[589] 심방세동에서 직류 충격으로 동율동 전환에 가장 효과적인 약제는 Ibutilide 이다.[746] Ibutilide를 사용하면 심방세동 율동전환을 위한 직류 충격에 필요한 에너지를 낮출 수 있으며 아미오다론, 소탈롤 등도 비슷한 효과를 갖고 있다. 프로파페논은 에너지 감소 효과는 입증되지 않았으나 동율동 전환 후 조기 재발을 억제하는 효과가 있다.[747-749]

14.1.2 하대정맥-삼첨판 협부 도자 절제와 항부정맥제

전극도자 절제술은 부정맥을 근치할 수 있는 방법으로 개발되었다. 지난 20세기 후반부터는 심실상성 빈맥, 일부 심실성 빈맥의 일차적인 치료 방법으로 이용되고 있고 가장 우선적인 치료 방법이 되었다.[750]

심방세동의 발병, 진행에 대한 복잡한 병태생리로 인해 전극도자 절제술은 일부 환자에서만 시행되었는데 병인에 대한 연구, 도자 절제 기술의 발전에 힘입어 최근 많은 환자들에서 시행되고 있고 일부 환자에서는 일차적인 치료 방법으로 시행되고 있다.[751]

도자 절제술에 대한 기술과 방법이 빠르고 새롭게 개발되고 있는 심방세동과 달리 심방조동에 대한 전극도자 절제술은 이미 잘 정립되어 있고 효과도 높은 치료 방법이 되었다.[752] 시술의 목적은 삼첨판막륜과 하대정맥 사이의 정맥-삼첨판 협부 (cavotricuspid-isthmus)에 고주파 에너지를 가하여 대회귀 회로를 차단하는 것이다. 초기 성공율은 거의 100%에 이르며 정맥-삼첨판 협부를 양측 전도를 모두 성공적으로 차단하면 장기 성공율도 90% 이상이다.[753-757]

우심방의 많은 전기적, 해부학적 구조물, 전도 특성 등으로 인해 심방세동과 심방조동은 서로 쉽게 상호 전환될 수 있는데 항부정맥제를 사용할 경우 심방세동이 더 용이하게 심방조동으로 전환될 수 있다.[758,759] 하대정맥-삼첨판 협부 절제만으로는 심방세동 환자에서 만족스러운 치료가 되지 못하지만 심방세동이 심방조동으로 항부정맥제를 사용하여 전환되는 경우는 예외적이다. 이런 환자의 경우 하대정맥-삼첨판 협부 절제 후 항부정맥제 지속 방법이 효과적인 치료 전략의 하나가 될 수 있다.[760,761] Flecainide, amiodarone, propafenone, sotalol 등이 거의 비슷한 효과가 비슷한데 심방세동 재발율은 20-42%이다.[762-764]

결론적으로 심방세동에서 항부정맥제 사용 후 심방세동으로 전환된 경우에 협부 의존성 심방조동의 전극도자 절제술은 효과적인 치료 방법이며 시술 위험성이 낮고 동율동 유지율도 비교적 좋기 때문에 고령, 복합 질환 동반 환자, 복잡 시술에 협조가 어려운 환자 등에서는 좋은 치료 전략의 하나가 될 수 있다.

14.1.3 좌심방 복잡 전극도자 절제술 및 항부정맥제 투여

지난 수 십 년간 전극도자 절제술 방법 및 기술의 발전으로 좌심방 또는 양심방 전극도자 절제는 심방세동의 가장 효과적인 치료 방법의 하나가 되었다. 하지만 아직도 상당수 환자에서는 여전히 만족스럽지 못한 결과를 보인다. 전극도자 절제술과 함께 항부정맥제 병합치료는 재발율을 낮출 수 있음이 여러 연구에서 확인되었다. 그러나 단기간 항부정맥제 투여를 투여하여 동율동이 유지되더라도 이것이 시술의 장기 성공을 보장하지는 못한다. 한 연구에서 시술 후 첫 6주간 항부정맥제 투여는 조기 재발을 감소시켰지만 항부정맥제는 사용하지 않은 군과 비교하여 6개월 추적관찰에서 차이가 없었다.[765]

스테로이드 단기간 사용이 심방세동과 조동의 조기 및 14개월째 재발 억제에 효과적이라는 보고도 있으나 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.[766-768]

가장 효과적이며 선호되는 복합치료 방법은 도자 절제술과 항부정맥제를 장기간 투여하는 것이다. 이로써 심방세동의 장기 재발율을 낮출 수 있다. Calkins 등은 63개의 심방세동 전극도자 절제 연구를 분석한 결과의 성공율은 단일 시술시 57%, 다회 시술 시 71% 이며 항부정맥제를 추가하면 77% 정도라고 하였다.[769] Cappato 등은 발작성 심방세동의 성공율은 경우에 발작성 심방세동에서 부정맥제를 중단한 경우 74.9%, 유지한 경우 83.2% 이며 지속성 심방세동에서는 64.8%, 72.8%로 항부정맥제를 추가하면 재발율을 낮출 수 있다고 하였다.[770]

15. 특수 상황

15.1. 치매 환자

치매 환자들이 점점 증가하고 있는데, 심방 세동은 치매의 주요 위험인자로 알려져 있다.[771,772] 그 이유는 다음의 몇 가지로 해석할 수 있다. 첫째는 심방 세동의 가장 무서운 합병증인 뇌졸중은 너무나 잘 알려진 치매의 위험인자이다. 그 뿐 아니라 심방 세동 환자들은 무증상 허혈성 뇌병변의 위험이 상승하므로, 인지하지 못한 가운데 뇌기능 저하가 진행할 수 있다.[132,773] 둘째로 심방세동은 장기적으로 뇌혈류 저하를 일으켜 뇌기능에 손상을 일으킨다고 알려져 있다.[774] 그리고 심방 세동 환자들은 다양한 심혈관계 위험 인자를 함께 가지고 있는 경우가 많기 때문에 다양한 기전으로 치매의 위험이 높아진다고 할 수 있겠다. 따라서 심방세동을 치료하면 치매 위험이 줄어들 가능성이 있다고 생각하지만, 아직까지 그 효과가 분명하게 밝혀진 치료법은 없다.[775]

15.2 유전성 심근증, 채널병증, 부전도로

15.2.1 Wolff-Parkinson-White 증후군

1. 부전도로가 있는 심방세동 환자에서 부전도로를 통한 빠른 맥박이 관찰될 경우 급성 심장사를 예방하기 위해 전극도자 절제술을 시행할 것을 추천한다. (Class I, Level of evidence B)
2. 부전도로가 있는 심방세동 환자가 급성심장사를 경험한 경우 부전도로 절제를 위한 전극도자 절제술이 지연되어서는 안된다. (Class I, Level of evidence C)
3. 부전도로가 있는 심방세동 환자가 무증상일 경우에도 주의 깊은 상담 후 부전도로 절제를 위한 전극도자 절제술을 시행할 것을 추천한다. (Class IIa, Level of evidence B)

WPW 증후군이 동반된 심방 세동 환자는 심방의 전기 신호가 부전도로를 통하여 심실로 전달되면서 심실 박동수가 매우 빠르게 증가할 위험이 있다. 이러한 부전도로를 통한 빠른 심실 수축은 심실 세동을 유발

시켜 급사를 일으키기도 한다. 따라서 심방세동 환자에서 정방향의 부전도로 (Antegrade accessory pathway)가 관찰될 경우 전극도자 절제술로 부전도로를 제거하는 것이 추천된다.[776,777] 전극도자 절제술은 안전하면서도 효과적이라서, 부전도로를 통한 빈맥이 확인되지 않은 경우라 할지라도 예방적으로 절제할 것을 추천한다.[778,779] 만약 부전도로가 동반된 심방 세동 환자가 급성 심장사를 경험한 후 소생된 경우에는 긴급하게 (urgent) 부전도로 절제술을 시행할 것이 추천된다.[776] 심방 세동 환자에서 부전도로를 통한 250ms 미만의 RR 간격을 가지는 심실 수축이 증명되었다면 이는 WPW 증후군에서 급성 심장사의 주요 위험인자이다. 긴급하게 심박수를 줄이기 위하여 procainamide나 propafenone을 사용할 수 있고,[780] digoxin, verapamil, diltiazem은 사용 금기이다.[781] Amiodarone은 사용해볼 수 있는 약제이긴 하지만, 정맥주사로 사용했을 때 심박수가 빨라지거나 심실세동을 유발한 보고가 있기 때문에 주의해서 사용해야 한다.[782]

15.2.2 비후성 심근병증

비후성 심근병증 환자에서 심방세동은 가장 흔한 부정맥이고, 비후성 심근병증 환자 약 1/4에서 발현한다.[783] 관찰연구에서 심방세동을 가진 비후성 심근병증 환자는 뇌줄중 위험도가 현저히 높았고, 이는 경구 항응고치료가 필요함을 확인했다.[784,785] VKA를 통한 치료 경험은 많이 있지만 아직 NOAC에 의한 데이터가 부족하기에 NOAC은 이 환자군에서 사용하지 않는다.[786] 심박수 조절이나 율동조절 약제에 관한 연구는 비후성 심근병증 환자에서 거의 이루어지지 않았다. 베타차단제와 diltiazem 또는 verapamil 은 LVOT obstruction이 없는 환자군에서 심박수 조절에 합리적인 치료 선택이고 digoxin도 베타 차단제와 함께 혹은 단독으로 사용될 수 있다.[786] Amiodarone도 안전하게 사용될 것으로 보인다.[787] 전문가들은 disopyramide가 LVOT obstruction이 있는 환자에서 이득이 있을 것으로 제안했다. 심방세동 도자절제술은 증상이 있는 심방세동 재발을 억제하는데 효과적이다.[788-792] 수술적 치료도 적합할 수 있겠지만 경험은 제한적이다.

15.2.3 채널병증과 부정맥유발성 우심실 심근병증

많은 채널병증과 유전성 심근병증이 심방세동과 관련이 있다. 긴 QT 증후군 또는 브루가다 증후군에서 심방세동의 유병률은 5~20%이다. 그리고 짧은 QT 증후군에서는 70%까지 보고된다.[793-796] 심방세동을 포함한 병의 표현형은 다양하다.[72,797-799] 심방의 활성전위시간의 단축과 길어짐 모두 이러한 질환의 기저 심방세동 기전임이 밝혀져 왔다. 그래서 유전성 심근병증 심방세동 환자에서 항부정맥제를 선택할 때 의심되는 채널결함을 치료하기 위한 항부정맥제를 고려하는게 합리적이다. (예, 긴 QT증후군에서 Na 채널 차단제,[797] 브루가다 증후군에서 quinidine[800]). 더욱 중요한 점은, 젊거나 건강한 환자에서 심방세동이 새로 발생한 경우 반드시 임상 병력, 가족력, 심전도 모양, 심초음파나 다른 심장영상을 통해 이러한 유전적 질환 여부를 세심하게 찾아야 한다.

단발성 결손 (monogenic defect)은 젊은 인구에서도 심방세동을 가진 환자의 약 3~5%에서 발견된다.[801-805] 또한, 발견된 유전자 돌연변이와 예후 또는 치료와의 연관성이 확실하지 않다. 이러한 이유로, 일반적인 심방세동 환자에서 유전자 검사는 추천되지 않는다.[806] 다른 가이드라인에서 유전적 부정맥유발 질환 환자에서 유전자 검사의 적응증을 기술해 놓았다.[807,808]

15.3 운동과 심방세동

심방세동 운동선수 환자에 대한 권고 사항

1. 심방세동 예방목적으로 중등도의 신체 운동을 권고하며 심방세동을 일으킬 수 있는 강한 지속적인 운동을 해야 하는 운동선수는 반드시 전문가의 조언을 들어야 한다. (Class I, Level of evidence A)
2. 심방세동의 재발 방지를 위해 전극도자 절제술이 고려되어야 한다. (Class IIa, Level of evidence B)
3. 모든 운동 선수에서 심방세동이 보이는 경우, 운동시의 심박수를 평가해야 하고 조정해 주어야 한다. (Class IIa, Level of evidence C)
4. Pill in pocket으로 flecainide나 propafenone을 복용할 경우, 심방세동이 지속되거나 약제 반감기의 두배 기간동안 운동을 삼가한다. (Class IIa, Level of evidence C)

육체적 활동은 심혈관 건강을 향상 시키고 심방세동의 발생 위험을 낮추는 역할을 하며 심방세동의 예방의 초석이 된다.[809] 하지만 1500시간 이상의 심한 지구력 운동은 오히려 심방세동의 발생을 증가시키는데[810-812], 교감신경 활성 증가나 운동시 혈장량 증가, 심방 비대 및 확장 등에 의해서 발생하는 것으로 알려져 있다.[813,814] 이러한 현상은 심방세동 발생과 운동과의 관계가 U 모양이 되도록 하는데[809,812,815-817], 동물 모델에서 운동을 중단하게 되면 심방세동이 감소하는 현상을 관찰할 수 있었고[814] 운동 선수들에게서 심실 부정맥도 감소하는 것으로 알려져 있다.[818] 하지만, 운동선수에서 운동을 중단할 경우 기존의 심방세동이 어떻게 변화할지에 대해서는 아직까지 알려진 바가 없다.

운동 선수의 심방세동 치료는 일반환자들과 비슷한데, 몇 가지 고려할 점이 있다. 집적적인 신체 접촉이나 부상 당하기 쉬운 선수의 경우에는 경구 항응고제는 피해야 한다. 베타 차단제는 종목에 따라 금지 약물로 지정된 경우도 있다. Digoxin이나 verapamil, Diltiazem등은 운동성 심방세동에서 심박수를 낮추는 용도로 충분하지 않는 경우가 많다. 전극도자 절제술의 성적은 비운동선수 환자들과 비슷한데[819,820], 아직 데이터가 더 필요하다다. Pill in pocket도 자주 사용되고 있고 있는데[619], flecainide나 propafenone을 사용할 경우 심방세동이 지속적이거나 약제 반감기의 두배의 기간 동안은 운동을 피해야한다. 소디움 통로 차단제로 치료중인 운동선수 환자에서 예방적 심방 조동 전극도자 절제술이 고려될 수 있다.[821]

15.4 임신

임신한 여성에서 심방세동은 드문 편인데, 주로 기존에 가지고 있는 심질환에 동반되는 경우가 많다. 심방세동은 산모와 태아 모두에게 합병증을 초래할 수 있다.[822,823] 선천성 심질환을 잘 치료를 함으로써 향후 임신시 심방세동의 발생률을 낮출 수 있다.[824] 심방세동이 있는 산모는 심장 전문의, 산과 전문의, 신생아 전문의가 긴밀히 협조를 하며 고위험 임신에 준해 관리를 받아야 한다.

15.4.1 임산부 심박수 조절

미국 FDA에서는 구체적 정보 부족으로 베타차단제, verapamil, diltiazem과 digoxin을 임신안전등급 C (이득이 위험성을 초과할 수 있음)로 분류하였고, atenolol은 임신안전등급 D (위험군)로 분류하였다. 따라서, 이러한 약제 사용시에는 최소한의 용량으로 단기간 사용해야 한다. 비록 기형 유발하는 것으로 분류된 약제는 없지만, 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다.[825] 베타차단제는 심혈관계 질환을 가지고 있는 임산부 (예를 들어 임신성 고혈압)에서 흔히 사용되는 약제이지만, 태아의 발육저하와 연관되고 있어서 임신 20주 이후 사용을 권유하고 있다.[826] Digoxin은 임산부와 태아의 부정맥에 비교적 안전하게 사용할 수 있는 것으로 알려져 있다.[827] Verapamil과 Diltiazem에 대해서는 자료가 부족해서, 심박수 조절을 위해서는 베타차단제와 Digoxin의 사용을 추천하고 있다.[828] 수유를 할 경우, 모유에 모든 심박수 조절 약제가 적은 양이지만 존재하는 것으로 알려져 있다. 특히 Diltiazem의 농도가 높아서, 2차 약제로 사용될 것을 고려해야 한다.

15.4.2 임산부 율동 조절

임산부에서 율동 조절은 몇몇 증례 연구에서만 보고되었다. Amiodarone은 심각한 태아 합병증과 연관이 있기 때문에 응급 상황에서만 사용을 하여야 한다.[829] Flecainide 와 Sotalol 은 주요 합병증 없이 태아의 부정맥을 동율동으로 전환하는데 사용될 수 있다.[830] 따라서 산모의 심방세동을 치료하는 데에도 안전할 것으로 생각된다. 전기적 율동 전환술은 부정맥이 혈역학적으로 불안정할 때 산모와 태아 모두에게 안전하게 시행될 수 있다. [831] 하지만, 태아 곤란증 (fetal distress)의 위험을 고려하여 전기적 율동 전환술은 태아 모니터가 가능하며 응급 제왕절개술이 가능한 상황에서 시행되어야 한다. 임신중 다른 응급상황과 마찬가지로, 산모는 100% 산소 주입, 정맥 라인 확보를 받아야 하며 정맥순환을 개선시키기 위해 좌측와위로 자세를 취해야 한다.[832]

15.4.3 임신한 심방세동 환자에서 항응고 치료

1. 뇌졸중의 위험인자가 있는 심방세동 환자가 임신한 경우 항응고 치료가 권장된다. 임신 1기와, 분만 2-4주전에는 헤파린의 사용이 추천된다. 나머지 임신기간동안에는 와파린 또는 헤파린의 사용이 추천된다. (Class I, Level of evidence B).
2. NOAC은 임신했거나 임신을 계획중인 여성에서 금기이다. (Class III, Level of evidence C)

임신 1기에는 와파린의 사용이 태아 기형을 유발할 수 있으므로 금기이다. 또한, 분만하기 2-4주전에도 태아의 출혈을 피하기 위해서 금기이다. 저분자량헤파린은 태반을 통과하지 않기 때문에 이러한 경우에 안전하게 사용할 수 있다.[833] 임신 3기에는 10-14일마다 항응고 수준을 모니터하면서 약제의 용량을 주의 깊게 조절해야 한다.

기계판막을 가지고 있는 심방세동 환자가 임신한 경우 특히 주의가 필요하며, 임신 6-12주에는 비분획헤파린을 지속적으로 점적 정주하거나 저분자량헤파린을 피하로 주사해야 한다. NOAC이 태아에 미치는 영향에 대해서는 데이터가 부족하기 때문에, 임신시에는 금기이다.

15.5 심장수술 이후 발생한 심방세동

심방세동은 심장수술 후에 발생하는 부정맥 질환 중에 가장 흔하게 발생하며, 심장수술을 받은 환자들의 입원기간, 수술 이후 합병증 및 사망률과도 밀접한 관계가 있다고 알려졌다.[834-836] 그럼에도 불구하고, 아직까지 심장수술 이후 심방세동의 발생의 예방 및 치료에 관한 의학적 근거는 많지 않다.[837]

15.5.1 심장 수술 이후 심방세동 발생 예방

베타차단제와 아미오다론이 심장수술 이후 심방세동 발생을 감소시킬 수 있다는 연구가 가장 많으며, 대부분의 연구를 종합한 메타분석을 보면 베타차단제는 수술 이후에 투여가 되었으며, 아미오다론은 베타차단제에 비해서 수술 후 심방세동 발생률 뿐만 아니라 입원기간도 감소시켰다는 보고가 있다.[837,838] 특히, 최근 연구되었던 스타틴제제는 수술 후 심방세동 발생 예방에 도움이 되지 않으며, n-3 polyunsaturated fatty acid, colchicine, steroid 및 pericardiectomy등도 수술 후 심방세동 발생 예방에 도움이 되지 않는다고 보고하였다.[839,840]

15.5.2 수술 후 발생한 심방세동 환자에서 항응고 치료

심장수술 후 심방세동이 발생한 환자에서는 개개인의 뇌졸중 위험도 및 출혈 위험성을 감안하여 장기적 항응고 치료 여부를 고려해야 한다. (Class IIa, Level of evidence B)

수술 후 심방세동이 발생한 환자는 초기 뇌졸중 발생률, 이환률, 30일 사망률이 증가한다.[841-843] 장기적으로 추적관찰하면, 수술 후 심방세동이 있었던 환자는 심혈관계 사망률이 두 배 증가하고, 심방세동 발생률 및 허혈성 뇌졸중 발생률이 증가한다.[843-849] 수술 후 심방세동이 발생한 환자에서 퇴원시에 항응고 치료를 시행한 경우, 장기적 사망률의 감소와 연관이 있다는 관찰연구가 있으나, 이와 관련된 무작위대조연구는 없다.[850] 따라서, 이러한 환자군에서 장기적으로 항응고 치료를 하는 것이 필요한지, 수술 후 심방세동이 짧게 있었던 환자와 길게 있었던 환자간에 위험도가 비슷한지 등에 대해서 연구가 필요하다.[288,851,852] 수술 후 심방세동 환자에서 항응고 치료를 할 때에는 수술 부위 출혈의 위험성에 대해서도 고려가 필요하다.

15.5.3 수술 후 발생한 심방세동의 율동조절

혈역학적으로 불안정한 환자에서는 전기적 율동 전환술과 항부정맥제가 권장된다. 아미오다론 또는 베르나칼란트는 수술 후 심방세동을 동율동으로 전환시키는데 효과적이다.[607,853,854] 최근의 한 중간 규모의 연구에서 수술 후 발생한 심방세동을 아미오다론으로 율동 조절을 하는 군과 맥박수 조절만 하는 군으로 무작위 배정하여 비교한 결과 60일 추적관찰 기간 동안 입원에 있어 차이가 없었다.[855] 이는 수술 후 발생한 심방세동에서 율동조절의 목적은 심방세동과 관련된 증상을 호전시키는 것임을 뒷받침하는 결과라 할 수 있다. 무증상이거나 증상이 경미한 경우는 맥박수조절만 하거나 항응고제를 충분히 복용한 후 전기적 율동 전환술을 시행하는 것도 타당한 방법이다.

15.6 선천성 심장질환을 가진 성인 환자에서 발생하는 심방 부정맥

심방 부정맥은 선천성 심장 질환을 가진 성인 환자의 15-40%에서 발생한다.[856,857] 이 환자 군에서의 심방 부정맥은 심부전, 실신, 혈전색전증, 급사와 연관이 있다. 심방 부정맥의 발생은 심근 비후, 심근 섬유화, 저산소증, 만성 혈역학적인 과부하, 수술에 의한 반흔 조직 또는 덧붙인 조직과 관련이 있다. 더욱이 일차적인 심장 전도계의 이상으로 인하여 회귀 기전에 의한 빈맥, 방실 차단, 동기능 부전 등이 발생할 수 있다. 큰 회귀성 심방 빈맥 또는 비전형적인 심방 조동은 대부분 수술 후 발생한다.[858,859]

15.6.1 선천성 심장질환을 가진 성인 환자에서 심방 부정맥의 치료

선천성 심장 질환을 가진 성인 환자에서 급성기 치료로써 전기적 동율동 전환, 초과박동성 조율, 약물 치료 등으로 심방 빈맥성 부정맥을 종료시킬 수 있다.[860] 48시간 이상 지속된 심방 내 회귀성 빈맥과 심방 세동을 종료시키고자 할 때에는 혈전의 색전의 위험성을 고려해야 한다. 복잡성 선천성 심장 질환을 가진 성인 환자에서 심방 빈맥성 부정맥에 따른 색전증의 위험성을 감소시기 위하여 항응고 치료가 필요하다.[861] 그러나, 복잡성 선천성 심장 질환 환자에서 비 비타민 K 길항제 항응고제에 대한 증거가 부족하여 항응고 치료를 위하여 warfarin이 더 추천된다.[862] 단순 선천성 심장 질환을 가진 성인 환자에서 유의한 판막 질환이 없고, 인공 판막이 없을 경우 CHA_2DS_2-VASc 점수 2점 이상일 때 비 비타민 K 길항제 항응고제 또는 warfarin으로 항응고 치료를 한다.[862] 급성기 치료로써 심방 빈맥성 부정맥의 종료를 위하여, 효과와 안전성에 대한 자료가 부족하나, sotalol 1.5mg/kg, ibutilide 1-2mg 정맥 투여가 효과적이다.[863] 장기적인 약물 치료는 대개 고주파도자절제술을 시행할 수 없거나 실패한 환자에서 시행한다. 이때 박동수 조절 치료보다 리듬 조절 치료가 더 선호된다. 박동수 조절 치료는 증상 호전, 운동 능력 향상과 심장 기능의 보존을 위하여 시행된다. 목표 심박동수는 휴식 시 110회/분 이하 이지만, 단심실 환자 등에서 더 철저하게 심박수를 조절해야 할 수 있다.[862] 베타 차단제와 칼슘통로차단제(verapamil, diltiazem)을 주로 사용할 수 있다. Digoxin은 단독으로 사용하지 않는 것이 좋다. 리듬 조절 치료를 할 때에는 동 결절과 방실 결절의 기능, 심부전, 동반 질환, 가임기 여부 등을 고려해야 한다. Amiodarone이 가장 효과적인 항부정맥제 이며, 복잡성 선천성 심장 질환, 전신 순환을 담당하는 심실의 비대 또는 기능 부전을 가진 성인 환자에서 1차 치료제로 추천된다.[862] 그러나 amiodarone의 장기 투여는 시간 의존적, 용량 의존적인 부작용이 발생할 수 있다. 단순 선천성 심장 질환이며, 심실 비대와 심부전이 없는 환자에서 flecainide, propafenone, sotalol을 사용할 수 있다.[862] 고주파도자 절제술 전에 증상, 혈역학적 변화, 시술의 성공률과 시술에 따른 위험성 등을 고려하여 시술 여부를 결정해야 한다.[5] 시술 전 기록된 모든 부정맥을 분석하고, 수술과 시술 기록을 검토하고, 심초음파, CT, MRI 등을 통하여 3차원 심장 구조를 파악해야 하며, 혈관 접근성도 검토해야 한다.[862] 시술 전 준비 과정은 경험 많은 부정맥 의사, 심장외과 의사, 마취과 의사 등이 팀을 이루어 시행하여야 한다.

16. 환자 교육, 참여 및 자가 관리

1. 심방세동 환자의 질병에 대한 인지도를 높이고 치료 성적 향상을 위해 통합적 환자 교육은 필수적이다. (Class I, Level of evidence C)

2. 치료 과정에 환자를 참여시키는 것은 스스로 생활 습관 변화에 대한 책임을 갖고 자가 관리를 하도록 격려하기 위해 고려되어야 한다. (Class IIa, Level of evidence C)

3. 치료 방향을 결정할 때 환자를 참여시키는 것은 환자의 요구나 선호도에 맞추어 진행되고 있다는 근거가 되므로 고려되어야 한다. (Class IIa, Level of evidence C)

16.1 환자 중심 치료

심방세동과 같은 만성 질환은 환자 스스로 병에 대한 지식을 잘 갖추고 치료 과정에서 자신의 책임을 인지하고 있는 경우에 더 나은 장기적 치료 효과를 기대할 수 있다.[257] 치료 결정 단계에 환자를 참여시키는 등 환자 중심의 치료를 하게 되면 치료 순응도를 높이고 환자 개개인의 선호도나 요구사항 및 자율권을 존중할 수 있다.[263] 치료 과정에서 환자의 역할을 강화하고 능동적인 개입을 시켰을 때 치료 성적이 향상됨이 입증된 바 있다.[264,265]

16.2 통합적 환자 교육

환자 중심 치료를 위해서는 통합적 환자 교육을 통해 환자 스스로 지식을 갖추는 것이 반드시 필요하다. 그러나 심방세동으로 치료받는 환자들조차도 여전히 질병에 대한 지식이 부족한 것이 현실이며,[266] 대한 부정맥 학회에서 실시한 2017년 대국민 부정맥 질환 인식조사 사업에서 심방세동에 대한 인지율은 10% 미만으로 질환에 대한 교육이 시급한 것으로 나타났다. 이에 학회 측에서는 질환의 위험인자, 관련 증상의 인지, 치료, 자가 관리 등의 내용을 포함해 홈페이지에 가시적으로 정보를 제공하고 두근두근 캠페인 등을 통하여 일반인을 대상으로 인지도 향상을 위해 다각적 노력을 기울이고 있다.

16.3 자가 관리 및 치료 과정 참여

자가 관리는 치료 과정에 잘 적응하고 금연이나 체중 조절 등 생활 습관을 변화시키는 것에 일차적인 목표를 두는데 이를 위해서는 치료 방법이나 목표에 대해 환자 스스로 잘 알고 있어야 한다.[267,268] 의료진은 다학제 팀을 구성하여 환자가 치료에 잘 참여할 수 있도록 도와줄 수 있으며, 특히 치료 결정단계에 환자를 참여시키는 것은 필수적인 요소이다.[271,272] 환자 교육, 자가 관리 및 치료 과정 참여를 통합하는 임상 모델이 제시되고 있으며 이는 심방세동의 치료에 중요한 가치를 지닌다.[273]

참고 문헌

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609-1678.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:e199-267.
3. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, McMurtry MS, Connolly S, Cox JL, Dorian P, Ivers N, Leblanc K, Nattel S, Healey JS, Committee CCSAFG. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30:1114-1130.
4. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, Healey JS, Bell A, Pilote L, Andrade JG, Mitchell LB, Atzema C, Gladstone D, Sharma M, Verma S, Connolly S, Dorian P, Parkash R, Talajic M, Nattel S, Verma A, Committee CCSAFG. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2016;32:1170-1185.
5. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Cosedis Nielsen J, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, Natasja de Groot NMS, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T, Document R. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:e1-e160.
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Jr., Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-847.
7. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future

incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-1147.

8. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-953.
9. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046.
10. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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.
11. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103-3108.
12. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486.
13. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-220.
14. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:e143-146.
15. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167:1807-1824.
16. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
17. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. 2013;167:2412-2420.
18. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, Zhu J, Jansky P, Sigamani A, Morillo CA, Liu L, Damasceno A, Grinvalds A, Nakamya J, Reilly PA, Keltai K, Van Gelder IC, Yusufali AH, Watanabe E, Wallentin L, Connolly SJ, Yusuf S, Investigators R-LAFR. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129:1568-1576.
19. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Lewalter T, Rosenqvist M, Steg PG. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:632-639.

20. Lee H, Kim TH, Baek YS, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. The Trends of Atrial Fibrillation-Related Hospital Visit and Cost, Treatment Pattern and Mortality in Korea: 10-Year Nationwide Sample Cohort Data. *Korean Circ J*. 2017;47:56-64.
21. Yang PS, Ryu S, Kim D, Jang E, Yu HT, Kim TH, Hwang J, Joung B, Lip GYH. Variations of Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation and Oral Anticoagulation Rate According to Different Analysis Approaches. *Sci Rep*. 2018;8:6856.
22. Kim DY, P. Jang, E. Joung, B. 10-year nationwide trends in incidence and prevalence, and adverse outcomes of atrial fibrillation: Nationwide Health insurance data covering entire Korean population. *Am Heart J*. 2018;In press.
23. Kim D, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Increasing trends in hospital care burden of atrial fibrillation in Korea, 2006 through 2015. *Heart*. 2018.
24. 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.
25. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-162.
26. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-2925.
27. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-526.
28. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:2478-2486.
29. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-952.
30. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113:359-364.
31. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative G. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-2243.

32. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
33. 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.
34. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7:276-281.
35. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357-3364.
36. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28:316-321.
37. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European Heart Journal*. 2008;29:2125-2132.
38. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, investigators S. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart*. 2013;99:542-547.
39. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 2012;184:E329-336.
40. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448 e441-419.
41. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig KH. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis--data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2015;17:1354-1362.
42. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-2243.
43. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;167:735-742

e732.

44. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T, Group AS. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol*. 2014;37:277-284.
45. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90:286-292.
46. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313-320.
47. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
48. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. 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.
49. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J*. 2013;166:442-448.
50. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760-773.
51. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*. 2014;35:3365-3376.
52. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, Eikelboom J, Themeles E, Ezekowitz M, Wallentin L, Yusuf S. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128:2192-2201.
53. Senoo K, Lip GY, Lane DA, Buller HR, Kotecha D. Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulated Patients According to the Type of Atrial Fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke*. 2015;46:2523-2528.
54. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174:107-114.
55. Gillis AM. Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias: Sex Differences in Electrophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, and Clinical Outcomes. *Circulation*.

2017;135:593-608.

56. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013.
57. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:321-332.
58. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol*. 2014;177:91-99.
59. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3522.
60. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112:1687-1691.
61. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2014;113:485-490.
62. Kang S-H, Choi E-K, Han K-D, Lee S-R, Lim W-H, Cha M-J, Cho Y, Oh I-Y, Oh S. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation Not Receiving Oral Anticoagulants — Korean Nationwide Population-Based Study —. *Circulation Journal*. 2017;advpub.
63. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, Lip GY. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol*. 2012;161:39-44.
64. Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Popescu MI, Tica O, Hellum CF, Mortensen B, Tavazzi L, Maggioni AP. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2015;17:24-31.
65. Lee JM, Kim T-H, Cha M-J, Park J, Park J-K, Kang K-W, Shim J, Uhm J-S, Kim J, Park HW, Lee YS, Choi E-K, Kim C-S, Joung B, Kim J-B. Gender-related Differences in Management of Nonvalvular Atrial Fibrillation in an Asian Population. *Korean Circ J*. 2018;48.
66. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh B, Hylek E, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED, Outcomes Registry

for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation I, Patients. Differences in Clinical and Functional Outcomes of Atrial Fibrillation in Women and Men: Two-Year Results From the ORBIT-AF Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1:282-291.

67. Henry L, Hunt S, Holmes SD, Martin LM, Ad N. Are there gender differences in outcomes after the Cox-Maze procedure for atrial fibrillation? *Innovations (Phila)*. 2013;8:190-198.
68. Forleo GB, Tondo C, De Luca L, Dello Russo A, Casella M, De Sanctis V, Clementi F, Fagundes RL, Leo R, Romeo F, Mantica M. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2007;9:613-620.
69. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291:2851-2855.
70. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:917-921.
71. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Muller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dorr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagoner DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JI, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Volker U, Volzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann HE, Witteman JC, Kao WH, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjogren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BH, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kaab S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012;44:670-675.
72. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:297-306.
73. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis JC, Lin H, Chung MK, Nielsen JB, Lubitz SA, Krijthe BP, Magnani JW, Ye J, Gollob MH, Tsunoda T, Muller-Nurasyid M, Lichtner P, Peters A, Dolmatova E, Kubo M, Smith JD, Psaty BM, Smith NL, Jukema JW, Chasman DI, Albert CM, Ebana Y, Furukawa T, Macfarlane PW, Harris TB, Darbar D, Dorr M, Holst AG, Svendsen JH, Hofman A, Uitterlinden AG, Gudnason V, Isobe M, Malik R, Dichgans M, Rosand J, Van Wagoner DR, Consortium M, Consortium AF, Benjamin EJ, Milan DJ, Melander O, Heckbert SR, Ford I, Liu Y, Barnard J, Olesen MS, Stricker BH, Tanaka T, Kaab S, Ellinor PT. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:1225-1235.
74. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A,

Jonasdottir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjansson K, Palsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdottir E, Helgason A, Sigurjonsdottir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448:353-357.

75. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dorr M, Ozaki K, Smith AV, Muller-Nurasyid M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Kaab S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, MacFarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JI, Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, Van Wagoner DR, Volker U, Volzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, Marz W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1200-1210.

76. Lemmens R, Buysschaert I, Geelen V, Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Schmidt H, Schmidt R, Attia J, Maguire J, Levi C, Jood K, Blomstrand C, Jern C, Wnuk M, Slowik A, Lambrechts D, Thijs V, International Stroke Genetics C. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. *Stroke*. 2010;41:1850-1857.

77. Tada H, Shiffman D, Smith JG, Sjogren M, Lubitz SA, Ellinor PT, Louie JZ, Catanese JJ, Engstrom G, Devlin JJ, Kathiresan S, Melander O. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke*. 2014;45:2856-2862.

78. Wang J, Klysik E, Sood S, Johnson RL, Wehrens XH, Martin JF. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:9753-9758.

79. Franco D, Chinchilla A, Daimi H, Dominguez JN, Aranega A. Modulation of conductive elements by Pitx2 and their impact on atrial arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2011;91:223-231.

80. Husser D, Adams V, Piorkowski C, Hindricks G, Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:747-753.

81. Choi EK, Park JH, Lee JY, Nam CM, Hwang MK, Uhm JS, Joung B, Ko YG, Lee MH, Lubitz SA, Ellinor PT, Pak HN. Korean Atrial Fibrillation (AF) Network: Genetic Variants for AF Do Not Predict Ablation Success. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002046.

82. Shim J, Park JH, Lee JY, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Ellinor PT, Pak HN. eNOS3 Genetic Polymorphism Is Related to Post-Ablation Early Recurrence of Atrial Fibrillation. *Yonsei Med J*. 2015;56:1244-1250.

83. Lee JY, Kim TH, Yang PS, Lim HE, Choi EK, Shim J, Shin E, Uhm JS, Kim JS, Joung B, Oh S, Lee MH, Kim YH, Pak HN. Korean atrial fibrillation network genome-wide association study for early-onset atrial fibrillation identifies novel susceptibility loci. *Eur Heart J*. 2017;38:2586-2594.
84. Park JK, Lee JY, Yang PS, Kim TH, Shin E, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Good responders to catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical and genetic characteristics. *J Cardiol*. 2017;69:584-590.
85. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbuchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2005;67:655-666.
86. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*. 2010;64:177-183.
87. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009;6:454-460.
88. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180-1184.
89. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines. *Eur Heart J*. 2015;36:795-805a.
90. Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2091-2097.
91. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103:691-698.
92. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:606-615.
93. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:182-209.
94. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation*. 2002;105:2672-2678.
95. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, Kalman JM, Worthley MI, Sanders P. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:852-860.
96. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013;34:1475-1480.

97. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, Odim J, Laks H, Sen L. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:363-368.
98. Gramley F, Lorenzen J, Plisiene J, Rakauskas M, Benetis R, Schmid M, Autschbach R, Knackstedt C, Schimpf T, Mischke K, Gressner A, Hanrath P, Kelm M, Schauerte P. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1076-1082.
99. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2014;102:205-213.
100. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112:3697-3706.
101. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca2+ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*. 1999;85:428-436.
102. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325.
103. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XHT, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:145-156.
104. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, Sun Q, Wieland T, Ravens U, Nattel S, Wehrens XH, Dobrev D. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca2+ leak and increased Na+-Ca2+ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:2059-2070.
105. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, Kuhn-Regnier F, De Vivie ER, Dhein S. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:883-891.
106. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimburger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1577-1586.
107. Spach MS, Heidlage JF, Barr RC, Dolber PC. Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm*. 2004;1:500-515.
108. Skalidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, Chlouverakis G, Kochiadakis GE, Vardas PE. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2053-2057.
109. Barretto AC, Mady C, Nussbacher A, Ianni BM, Oliveira SA, Jatene A, Ramires JA. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis. *Int J Cardiol*. 1998;67:19-25.
110. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin*

Electrophysiol. 1997;20:2670-2674.

111. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114:1500-1515.

112. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666.

113. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1067-1075.

114. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastin JP, Torrecilla EG, Sanchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 2006;114:2434-2442.

115. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2000;101:194-199.

116. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, Khrestian CM, Stewart RW, Markowitz AH, Waldo AL. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation*. 2004;110:3293-3299.

117. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, Takahashi Y, Hocini M, Rotter M, Rostock T, Sacher F, Hsu LF, Jonsson A, O'Neill MD, Jais P, Haissaguerre M. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:965-972.

118. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58:59-70.

119. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:406-426.

120. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:628-636.

121. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:530-538.

122. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance

of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112:307-313.

123. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*. 2009;30:2969-2977c.

124. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G, Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion I. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1385-1394.

125. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2015;191:172-177.

126. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4:369-382.

127. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967-975.

128. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Diaz R, Hohnloser SH, Lewis BS, Shestakovska O, Wang J, Connolly SJ. 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.

129. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP, Committee R-AS, Investigators. 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.

130. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, Reinhardt R, Hepp T, Kirchhof P, Aleynichenko E, Ringleb P, Hacke W, Veltkamp R. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43:2689-2694.

131. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M, Investigators E, Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467-2477.

132. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J, Investigators CA. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-2486.

133. Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin LA, Rosenqvist M. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace*. 2013;15:135-140.

134. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, Davies MK. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*. 2012;14:1553-1559.

135. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74.

136. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman-Kull V, Levin LA. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace*. 2015;17:1023-1029.

137. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, Kull VF, Friberg L, Rosenqvist M, Davidson T. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace*. 2015;17:207-214.

138. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2013;110:213-222.

139. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013;127:930-937.

140. Kaleschke G, Hoffmann B, Drewitz I, Steinbeck G, Naebauer M, Goette A, Breithardt G, Kirchhof P. Prospective, multicentre validation of a simple, patient-operated electrocardiographic system for the detection of arrhythmias and electrocardiographic changes. *Europace*. 2009;11:1362-1368.

141. Tieleman RG, Plantinga Y, Rinkes D, Bartels GL, Posma JL, Cator R, Hofman C, Houben RP. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:1291-1295.

142. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, Topol S, Sheard J, Encinas J, Fought AJ, Topol EJ. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med*. 2014;127:95 e11-97.

143. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Briffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW, Freedman SB. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost*. 2014;111:1167-1176.

144. Kwon S, Lee D, Kim J, Lee Y, Kang S, Seo S, Park K. Sinabro: A Smartphone-Integrated Opportunistic Electrocardiogram Monitoring System. *Sensors (Basel)*. 2016;16.

145. Park J, Lee K, Kang K. Pit-a-Pat: A Smart Electrocardiogram System for Detecting Arrhythmia. *Telemed J E Health*. 2015;21:814-821.
146. Noh YH, Jeong DU. Implementation of a data packet generator using pattern matching for wearable ECG monitoring systems. *Sensors (Basel)*. 2014;14:12623-12639.
147. Quinn FR, Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29:28-35.
148. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau C, Fain E, Yang S, Bailleul C. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:120-129.
149. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck K-H, Lebedev D, Rieger G, Pürerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation results of the xpect trialclinical perspective. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3:141-147.
150. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M. Temporal Relationship Between Subclinical Atrial Fibrillation and Embolic EventsCLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2014;129:2094-2099.
151. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of> 10 000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *European heart journal*. 2013;35:508-516.
152. Santini M, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Padeletti L, Catanzariti D, Molon G, Botto GL, La Rocca L. Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:167-172.
153. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, Ziegler PD. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*. 2011;8:1416-1423.
154. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD. The Relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke RiskCLINICAL PERSPECTIVE: The TRENDS Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2:474-480.
155. Lamas G. How much atrial fibrillation is too much atrial fibrillation? : Mass Medical Soc; 2012.
156. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2011;14:8-27.
157. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial

fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14:377-387.

158. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-2925.
159. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'donnell M, Laupacis A, Côté R. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:2467-2477.
160. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener H-C, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke Results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016;86:261-269.
161. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
162. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Group CSEIW. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology*. 2014;13:429-438.
163. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Köhrmann M, Wachter R. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013:STROKEAHA. 113.001884.
164. Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, Reinhardt R, Hepp T, Kirchhof P, Aleynichenko E. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43:2689-2694.
165. Bun S-S, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. *European heart journal*. 2015;36:2356-2363.
166. Granada J, Uribe W, Chyou P-H, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36:2242-2246.
167. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD, Rosales AG, Munger TM, Shen W-K, Hammill SC, Friedman PA. The natural history of lone atrial flutter. *Annals of internal medicine*. 2004;140:265-268.
168. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115:3050-3056.
169. Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2000;85:1445-1450.

170. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2840-2848.

171. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol*. 2013;167:2682-2687.

172. Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet*. 2012;380:1509-1519.

173. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1715-1723.

174. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453-1468.

175. Chao TF, Suenari K, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Tai CT, Tsao HM, Li CH, Ueng KC, Wu TJ, Chen SA. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2010;106:1615-1620.

176. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, Lip GY, Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart*. 2013;99:1093-1099.

177. Albertsen IE, Rasmussen LH, Lane DA, Overvad TF, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Chest*. 2014;145:559-566.

178. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, Kholmovski E, McGann CJ, Parker D, Brachmann J, Macleod RS, Marrouche NF. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:831-838.

179. Neilan TG, Shah RV, Abbasi SA, Farhad H, Groarke JD, Dodson JA, Coelho-Filho O, McMullan CJ, Heydari B, Michaud GF, John RM, van der Geest R, Steigner ML, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. The incidence, pattern, and prognostic value of left ventricular myocardial scar by late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2205-2214.

180. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311:498-506.

181. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Brandes A, Brown H, Brueckmann M, Calkins H, Calvert M, Christoffels V, Crijns H, Dobrev D, Ellinor P,

Fabritz L, Fetsch T, Freedman SB, Gerth A, Goette A, Guasch E, Hack G, Haegeli L, Hatem S, Haeusler KG, Heidbuchel H, Heinrich-Nols J, Hidden-Lucet F, Hindricks G, Juul-Moller S, Kaab S, Kappenberger L, Kespohl S, Kotecha D, Lane DA, Leute A, Lewalter T, Meyer R, Mont L, Munzel F, Nabauer M, Nielsen JC, Oeff M, Oldgren J, Oto A, Piccini JP, Pilmeyer A, Potpara T, Ravens U, Reinecke H, Rostock T, Rustige J, Savelieva I, Schnabel R, Schotten U, Schwichtenberg L, Sinner MF, Steinbeck G, Stoll M, Tavazzi L, Themistoclakis S, Tse HF, Van Gelder IC, Vardas PE, Varpula T, Vincent A, Werring D, Willems S, Ziegler A, Lip GY, Camm AJ. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2016;18:37-50.

182. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1303-1309.

183. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, Schwartzman DS, Hoyt RH, Ujhelyi MR. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:801-807.

184. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badia X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1402-1409.

185. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO, Realise AFi. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*. 2012;98:195-201.

186. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH, Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Study i. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003;24:1430-1436.

187. Pepine CJ. Effects of pharmacologic therapy on health-related quality of life in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013;7:1-20.

188. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Crijns HJ, Van Gelder IC, Group RS. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:241-247.

189. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1697-1702.

190. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894-1903.

191. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, Van Gelder IC, Ellinor PT, Benjamin EJ. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation*. 2012;125:2933-2943.

192. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramirez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12:364-370.

193. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:15-25.

194. Dorian P, Burk C, Mullin CM, Bubien R, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Spertus J. Interpreting changes in quality of life in atrial fibrillation: how much change is meaningful? *Am Heart J*. 2013;166:381-387 e388.

195. Ware JE, Jr., Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:903-912.

196. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20:1727-1736.

197. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2803-2817.

198. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Wyse DG. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol*. 2006;22:383-386.

199. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, Kalarus Z, Crijns HJ, Oliveira MM, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace*. 2015;17:1777-1786.

200. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation I, Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:393-402.

201. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16:965-972.
202. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015;128:509-518 e502.
203. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboemolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16:6-14.
204. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222-2231.
205. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050-2060.
206. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:123-127.
207. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*. 2011;13 Suppl 2:ii13-17.
208. Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, Meshkat N, Morra D. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health*. 2012;15:240-248.
209. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015;36:3250-3257.
210. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA, Investigators C. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1997-2004.
211. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-666.
212. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:676-683.

213. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.

214. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, Svendsen JH, Vos MA, Anker SD, Coats AJ, Haverkamp W, Manolis AS, Chung MK, Sanders P, Pieske B, Gorenek B, Lane D, Boriani G, Linde C, Hindricks G, Tsutsui H, Homma S, Brownstein S, Nielsen JC, Lainscak M, Crespo-Leiro M, Piepoli M, Seferovic P, Savelieva I. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2016;18:12-36.

215. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H, Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.

216. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.

217. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, Pappone C, Neumann T, Noelker G, Fiala M, Bertaglia E, Frontera A, Duncan E, Nalliah C, Jais P, Weerasooriya R, Kalman JM, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:1011-1018.

218. Ganesan AN, Nandal S, Luker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, Lau DH, Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2015;24:270-280.

219. Spence MS, Khan AA, Mullen MJ. Balloon assessment of patent foramen ovale morphology and the modification of tunnels using a balloon detunnelisation technique. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:222-228.

220. Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol*. 2014;172:40-46.

221. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Niki T, Yamaguchi K, Koshiba K, Yagi S, Taketani Y, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, Akaike M, Sata M. Clinical utility of single-beat E/e' obtained by simultaneous recording of flow and tissue Doppler velocities in atrial fibrillation with preserved systolic function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1147-1156.

222. Li C, Zhang J, Zhou C, Huang L, Tang H, Rao L. Will simultaneous measurement of E/e'

index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:296-301.

223. Senechal M, O'Connor K, Deblois J, Magne J, Dumesnil JG, Pibarot P, Bergeron S, Poirier P. A simple Doppler echocardiography method to evaluate pulmonary capillary wedge pressure in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2008;25:57-63.
224. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:927-931.
225. Wada Y, Murata K, Tanaka T, Nose Y, Kihara C, Uchida K, Okuda S, Susa T, Kishida Y, Matsuzaki M. Simultaneous Doppler tracing of transmitral inflow and mitral annular velocity as an estimate of elevated left ventricular filling pressure in patients with atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76:675-681.
226. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CSP. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1668-1682.
227. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, Investigators C. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*. 2006;152:86-92.
228. Investigators G-A, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:1606-1617.
229. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:43-51.
230. Investigators AI, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, Hohnloser SH, Joyner CD, Pfeffer MA, Connolly SJ. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:928-938.
231. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:620-625.
232. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J*. 2006;27:96-106.
233. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155:310-315.
234. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-2477.

235. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol*. 1999;83:1242-1247.
236. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1368-1374.
237. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131-2135.
238. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126:640 e649-617.
239. Baek YS, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, Lee MH, Pak HN. Delayed recurrence of atrial fibrillation 2years after catheter ablation is associated with metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2016;223:276-281.
240. Baek YS, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Park J, Pak HN, Lee MH, Joung B. Associations of Abdominal Obesity and New-Onset Atrial Fibrillation in the General Population. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
241. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159-2169.
242. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:985-996.
243. Guijian L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:748-756.
244. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:668-672.
245. Sivasambu B, Balouch MA, Zghaib T, Bajwa RJ, Chrispin J, Berger RD, Ashikaga H, Nazarian S, Marine JE, Calkins H, Spragg DD. Increased rates of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in overweight and obese patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:239-245.
246. Zhuang J, Lu Y, Tang K, Peng W, Xu Y. Influence of body mass index on recurrence and quality of life in atrial fibrillation patients after catheter ablation: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol*. 2013;36:269-275.
247. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, Heidbuchel H.

Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:234-242.

248. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streur M, Stubblefield T, Rytlewski J, Parvathaneni S, Nagarakanti R, Roden DM, Saavedra P, Ellis C, Whalen SP, Darbar D. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol*. 2013;111:368-373.
249. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, Brady PA, Jahangir A, Monahan KH, Hodge DO, Meverden RA, Gersh BJ, Hammill SC, Packer DL. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation*. 2008;117:2583-2590.
250. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K, Alhumaid F, Needleman M, Edwards D, Govil A, Nazarian S, Cheng A, Henrikson CA, Sinha S, Marine JE, Berger R, Calkins H, Spragg DD. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm*. 2011;8:1869-1874.
251. Letsas KP, Siklody CH, Korantzopoulos P, Weber R, Burkle G, Mihas CC, Kalusche D, Arentz T. The impact of body mass index on the efficacy and safety of catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013;164:94-98.
252. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Lip GYH, Joung B. Dynamic Changes of CHA2DS2-VASc Score and the Risk of Ischaemic Stroke in Asian Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2018.
253. Page K, Marwick TH, Lee R, Grenfell R, Abhayaratna WP, Aggarwal A, Briffa TG, Cameron J, Davidson PM, Driscoll A, Garton-Smith J, Gascard DJ, Hickey A, Korczyk D, Mitchell JA, Sanders R, Spicer D, Stewart S, Wade V, National Heart Foundation of A. A systematic approach to chronic heart failure care: a consensus statement. *Med J Aust*. 2014;201:146-150.
254. Stock S, Pitcavage JM, Simic D, Altin S, Graf C, Feng W, Graf TR. Chronic care model strategies in the United States and Germany deliver patient-centered, high-quality diabetes care. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33:1540-1548.
255. Lundstrom H, Siersma V, Nielsen AB, Brodersen J, Reventlow S, Andersen PK, de Fine Olivarius N. The effectiveness of structured personal care of type 2 diabetes on recurrent outcomes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP). *Diabetologia*. 2014;57:1119-1123.
256. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Levy S, Crijns HJ, Euro Heart Survey I. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2007;153:1006-1012.
257. Nuno R, Coleman K, Bengoa R, Sauto R. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICCC Framework. *Health Policy*. 2012;105:55-64.

258. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2692-2699.

259. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, Crijns H, Vrijhoef H. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:1128-1135.

260. Tran HN, Tafreshi J, Hernandez EA, Pai SM, Torres VI, Pai RG. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:55-62.

261. Conti A, Canuti E, Mariannini Y, Viviani G, Poggioni C, Boni V, Pini R, Vanni S, Padeletti L, Gensini GF. Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1962-1969.

262. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.

263. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *Jama*. 2002;288:1775-1779.

264. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood)*. 2013;32:207-214.

265. Aliot E, Breithardt G, Brugada J, Camm J, Lip GY, Vardas PE, Wagner M. An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace*. 2010;12:626-633.

266. Lip GY, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Stroke*. 2002;33:238-242.

267. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med*. 2003;26:1-7.

268. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, Schunemann HJ, Devereaux P, Charles C, Roura M, Diaz MG, Souto JC, Alonso R, Oliver S, Ruiz R, Coll-Vinent B, Diez AI, Gich I, Guyatt G. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:221.

269. Peterson ED, Ho PM, Barton M, Beam C, Burgess LH, Casey DE, Jr., Drozda JP, Jr., Fonarow GC, Goff D, Jr., Grady KL, King DE, King ML, Masoudi FA, Nielsen DR, Stanko S. ACC/AHA/AACVPR/AAFP/ANA concepts for clinician-patient shared accountability in performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation*. 2014;130:1984-1994.

270. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C, Abhayaratna WP, Chan YK, Esterman A, Thompson DR, Scuffham PA, Carrington MJ. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:775-784.

271. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation*. 2014;129:704-710.

272. Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Legare F, Montori VM, Trevena L, Elwyn G. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *Bmj*. 2012;344:e256.

273. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, Cording E, Tomson D, Dodd C, Rollnick S, Edwards A, Barry M. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*. 2012;27:1361-1367.

274. Hendriks JM, de Wit R, Vrijhoef HJ, Tieleman RG, Crijns HJ. An integrated chronic care program for patients with atrial fibrillation: study protocol and methodology for an ongoing prospective randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2010;47:1310-1316.

275. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:627-628.

276. Lee SS, Ae Kong K, Kim D, Lim YM, Yang PS, Yi JE, Kim M, Kwon K, Bum Pyun W, Joung B, Park J. Clinical implication of an impaired fasting glucose and prehypertension related to new onset atrial fibrillation in a healthy Asian population without underlying disease: a nationwide cohort study in Korea. *Eur Heart J*. 2017;38:2599-2607.

277. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-844.

278. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:565-571.

279. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2008;156:1163-1169.

280. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy MV, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA*. 2008;300:2489-2496.

281. Roh SY, Choi JI, Lee JY, Kwak JJ, Park JS, Kim JB, Lim HE, Kim YH. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic lung disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:815-822.

282. Kong KA, Park J, Hong SH, Hong YS, Sung YA, Lee H. Associations between body mass index and mortality or cardiovascular events in a general Korean population. *PLoS One*. 2017;12:e0185024.

283. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD, Johnson RG, Douglas PS. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med*. 1995;123:817-822.

284. Hwang JJ, Chen JJ, Lin SC, Tseng YZ, Kuan P, Lien WP, Lin FY, Chu SH, Hung CR, How SW. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. *Am J Cardiol*. 1993;72:677-681.

285. Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost*. 2017;117:1230-1239.

286. Kim TH, Shim CY, Park JH, Nam CM, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;68:104-109.

287. Yu HT, Yang PS, Lee H, You SC, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. Outcomes of Rate-Control Treatment in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure-A Nationwide Cohort Study. *Circ J*. 2018;82:652-658.

288. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-272.

289. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Guidelines ESCCfP. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360-1420.

290. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, Samuel Wann L, John Camm A. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J*. 2013;34:1471-1474.

291. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:1950-1962.

292. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, Moorman LP, Moorman JR. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med*. 2012;125:603 e601-606.

293. Kim TH, Yang PS, Kim D, Yu HT, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. CHA2DS2-VASc Score for Identifying Truly Low-Risk Atrial Fibrillation for Stroke: A Korean

Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2017;48:2984-2990.

294. Kang SH, Choi EK, Han KD, Lee SR, Lim WH, Cha MJ, Cho Y, Oh IY, Oh S. 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.
295. Kim TH, Yang PS, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. 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.
296. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
297. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. 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.
298. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanes F, Babuty D, Lip GY. 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.
299. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:1364-1367.
300. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:225-232.
301. Allan V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas JP, Hemingway H. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart*. 2017;103:210-218.
302. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost*. 2015;114:826-834.
303. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. 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.
304. Nielsen PB, Chao TF. The risks of risk scores for stroke risk assessment in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;113:1170-1173.
305. 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.
306. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR,

Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Committee RAS, Investigators. 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.

307. 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.
308. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GY, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1745-1751.
309. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2014;107:955-967.
310. 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.
311. Overvad TF, Nielsen PB, Lip GY. Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: observations on the CHA2DS2-VASc score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:37-41.
312. Lip GY, Skjoth 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.
313. 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.
314. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, De Caterina R, Dorian P, Easton JD, Erol C, Ezekowitz JA, Gersh BJ, Granger CB, Hohnloser SH, Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJ, Mohan P, Vinereanu D, Alexander JH. 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.
315. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. 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.
316. 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.

317. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L, Aristotle, Investigators S. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1582-1590.
318. Lee JM, Kim JB, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc scores. *Heart Rhythm*. 2017;14:1297-1301.
319. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, Connolly SJ, Investigators AW. 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.
320. 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.
321. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH, Investigators A. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120-129.
322. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010;121:1904-1911.
323. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:395-401.
324. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713-719.
325. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L, Aristotle, Investigators R-L. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387:2302-2311.
326. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:3258-3264.
327. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the

Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100.

328. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J*. 1964;1:1209-1212.
329. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J*. 1962;24:349-357.
330. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, Mataix L, Investigators N. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1557-1566.
331. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med*. 1960;52:741-749.
332. Wilson JK, Greenwood WF. The natural history of mitral stenosis. *Can Med Assoc J*. 1954;71:323-331.
333. Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*. 1994;330:507-508; author reply 508-509.
334. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1998;128:885-889.
335. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F, Investigators R-A. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-1214.
336. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015;132:624-632.
337. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M, Nordio F, Mercuri MF, Antman E, Giugliano RP, Investigators EA-T. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017;135:1273-1275.
338. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
339. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.

340. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, Committees A, Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.

341. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, Investigators RA. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.

342. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy I. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-1876.

343. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, Sjalander A. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. 2015;113:1370-1377.

344. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, Investigators AW. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029-2037.

345. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84-91.

346. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*. 2009;124:37-41.

347. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106:968-977.

348. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. 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.

349. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Committee R-LS, Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.

350. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F,

Wallentin L, Investigators R-D. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-2789.

351. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, investigators R-L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-983.
352. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739-749.
353. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127:634-640.
354. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 2014;16:631-638.
355. Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlot MG, Olsen AM, Bretler DM, Nielsen JD, Dominguez H, Gadsboll N, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:1886-1892.
356. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-164.
357. Choi WS, Kim JH, Jang SY, Park SH, Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC. Optimal International Normalized Ratio for Warfarin Therapy in Elderly Korean Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Int J Arrhythm*. 2016;17:167-173.
358. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score. *Chest*. 2013;144:1555-1563.
359. Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Lip GY. SAMe-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127:1083-1088.
360. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAMe-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146:719-726.
361. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and

safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.

362. Cha MJ, Choi EK, Han KD, Lee SR, Lim WH, Oh S, Lip GYH. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017;48:3040-3048.
363. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, Committee AS, Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817.
364. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace*. 2015;17:187-193.
365. Choi EJ, Lee IH, Je NK. Inadequate stroke prevention in Korean atrial fibrillation patients in the post-warfarin era. *Int J Cardiol*. 2016;220:647-652.
366. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2141-2147.
367. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017.
368. Joung B. Real-world Data and Recommended Dosage of Non-vitamin K Oral Anticoagulants for Korean Patients. *Korean Circ J*. 2017;47:833-841.
369. Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, Chang SH, Wu LS, Lee HF, Tu HT, See LC. Thromboembolic, Bleeding, and Mortality Risks of Rivaroxaban and Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1389-1401.
370. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-441.
371. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015;385:2288-2295.
372. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F,

Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittl L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124:955-962.

373. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG, Investigators X. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145-1153.
374. Steffel J, Giugliano R, Braunwald E, Murphy S, Atar D, Heidbuchel H, Camm A, Antman E, Ruff C. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *European heart journal*. 2015;36:2239-2245.
375. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, Ahmad A, Heinrich-Nols J, Hess S, Müller M, Münzel F, Schwertfeger M, Van Eickels M, Richard-Lordereau I, Lip GYH, Chiang C-E, Piccini J, Potpara T, Fauchier L, Lane D, Avezum A, Larsen TB, Boriani G, Roldan-Schilling V, Gorenek B, Savelieva I. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Europace*. 2015;17:1467-1507.
376. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, Becker RC, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000521.
377. Gallego P, Roldan V, Marin F, Romera M, Valdes M, Vicente V, Lip GY. 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.
378. 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.
379. 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.
380. 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.
381. 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.
382. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, Bradley SM, Maddox TM, Grunwald GK, Baron AE, Rumsfeld JS, Varosy PD, Schneider PM, Marzec LN, Ho PM. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J*. 2014;167:810-817.

383. 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:e325-332.

384. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, Walker D, Sander S, Miyasato G, Matchar D, Sanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:567-574.

385. 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.

386. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, Damaraju CV, Schein JR, Lefebvre P. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1317-1325.

387. Beyer-Westendorf J, Forster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Gobelt M, Michalski F, Endig H, Sahin K, Tittl L, Weiss N. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace*. 2015;17:530-538.

388. 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.

389. 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.

390. 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.

391. Investigators AWGotA, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-1912.

392. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-2078.

393. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. 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.

394. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-1416.

395. Budera P, Straka Z, Osmancik P, Vanek T, Jelinek S, Hlavicka J, Fojt R, Cervinka P, Hulman M, Smid M, Maly M, Widimsky P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J*. 2012;33:2644-2652.

396. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, Cybulsky I, Abouzahr L, Sawchuck C, Carroll S, Morillo C, Kleine P, Chu V, Lonn E, Connolly SJ. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*. 2005;150:288-293.

397. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1-12.

398. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2614-2623.

399. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D, Investigators PA. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127:720-729.

400. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:847-854.

401. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berruezo A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation*. 2012;125:23-30.

402. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:296-304.

403. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, Rosenqvist M, Nielsen-Kudsk JE, Ibrahim R, Albers BA, Camm AJ. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:626-630.

404. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M, Document R. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:1397-1416.

405. Kim JS, Lee H, Suh Y, Pak HN, Hong GR, Shim CY, Yu CW, Lee HJ, Kang WC, Shin ES, Choi RK, Kar S, Park JW, Lim DS, Jang Y. Left Atrial Appendage Occlusion in Non-Valvular Atrial Fibrillation in a Korean Multi-Center Registry. *Circ J*. 2016;80:1123-1130.

406. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P, Investigators PA. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374:534-542.

407. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D, Committee PAS, Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1988-1998.

408. Santoro G, Meucci F, Stolcova M, Rezzaghi M, Mori F, Palmieri C, Paradossi U, Pastormerlo LE, Rosso G, Berti S. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1188-1194.

409. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, Shah N, Singh V, Grover P, Savani GT, Panaich SS, Rathod A, Patel N, Arora S, Bhalara V, Coffey JO, O'Neill W, Makkar R, Grines CL, Schreiber T, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:42-48.

410. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorni MG, Blomstrom-Lundqvist C, Scientific Initiative Committee EHRA. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2015;17:642-646.

411. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, Burkhardt JD, Pershad A, Byrne TJ, Gidney B, Aragon JR, Goldstein J, Moulton K, Patel T, Knight B, Lin AC, Valderrabano M. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:565-572.

412. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, investigators E. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016;37:2465-2474.

413. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Jüttler E, Grau A. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *Jama*. 2015;313:824-836.

414. Casu G, Gulizia MM, Molon G, Mazzone P, Audo A, Casolo G, Di Lorenzo E, Portoghese M,

Pristipino C, Ricci RP, Themistoclakis S, Padeletti L, Tondo C, Berti S, Oreglia JA, Gerosa G, Zanobini M, Ussia GP, Musumeci G, Romeo F, Di Bartolomeo R. ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH Consensus Document: percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation patients: indications, patient selection, staff skills, organisation, and training. *Eur Heart J Suppl*. 2017;19:D333-D353.

415. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiograhic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:468-471.

416. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royse A, Shah P, Guo Y, Alings M, Folkeringa RJ, Paparella D, Colli A, Meyer SR, Legare JF, Lamontagne F, Reents W, Boning A, Connolly S. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3:45-54.

417. Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, Lewandowski SL, Vierra EC, d'Avila A. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015;12:1431-1437.

418. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Juttler E, Grau A, Palm F, Rother J, Michels P, Hamann GF, Huwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostdorf F, Bazner H, Roth A, Wohrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Mullges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Gunther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dorfler A, Kohrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313:824-836.

419. Felmeden DC, Lip GY. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *J Hum Hypertens*. 2005;19:185-196.

420. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1585.

421. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, Shah ND. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1857.

422. 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.

423. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102:268-278.

424. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA,

Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, Investigators B. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-833.

425. Kim TH, Kim JY, Mun HS, Lee HY, Roh YH, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients: a multicenter propensity-matched analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13:182-190.

426. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace*. 2013;15:787-797.

427. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2007;100:599-607.

428. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-2219.

429. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Patel MR, Sherwood MW, Becker RC, Halperin JL, Hacke W, Singer DE, Hankey GJ, Breithardt G, Fox KA, Califf RM, Investigators RA. 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.

430. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*.

2017;356:j510.

431. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:418-429.

432. Lee SJ, Shin DH, Hwang HJ, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. Bleeding risk and major adverse events in patients with previous ulcer on oral anticoagulation therapy. *Am J Cardiol*. 2012;110:373-377.

433. Lee SJ, Sung JH, Kim JB, Ahn MS, Lee HY, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Kim JY, Joung B. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in atrial fibrillation patients with previous ulcer bleeding: Long-term results from a multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5467.

434. Park YA, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Heart Rhythm*. 2016;13:1794-1802.

435. Bjorck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Sjalander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1:172-180.

436. Oh S, Goto S, Accetta G, Angchaisuksiri P, Camm AJ, Cools F, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Lim TW, Misselwitz F, van Eickels M, Kakkar AK, Investigators G-A. Vitamin K antagonist control in patients with atrial fibrillation in Asia compared with other regions of the world: Real-world data from the GARFIELD-AF registry. *Int J Cardiol*. 2016;223:543-547.

437. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7:159-166.

438. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GY. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med*. 2014;127:972-978.

439. van Schie RM, Wadelius MI, Kamali F, Daly AK, Manolopoulos VG, de Boer A, Barallon R, Verhoef TI, Kirchheiner J, Haschke-Becher E, Briz M, Rosendaal FR, Redekop WK, Pirmohamed M, Maitland van der Zee AH. Genotype-guided dosing of coumarin derivatives: the European pharmacogenetics of anticoagulant therapy (EU-PACT) trial design. *Pharmacogenomics*. 2009;10:1687-1695.

440. International Warfarin Pharmacogenetics C, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson JA. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360:753-764.

441. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, Kim RB, Roden DM, Stein CM. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008;358:999-1008.

442. Tang T, Liu J, Zuo K, Cheng J, Chen L, Lu C, Han S, Xu J, Jia Z, Ye M, Pei E, Zhang X, Li M.

Genotype-Guided Dosing of Coumarin Anticoagulants: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20:387-394.

443. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexel H. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *European heart journal*. 2015;38:1710-1716.
444. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non–vitamin K oral anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:1128-1139.
445. Hanley J. Warfarin reversal. *Journal of Clinical Pathology*. 2004;57:1132-1139.
446. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, Van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Annals of neurology*. 2015;78:54-62.
447. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*. 2015;385:2077-2087.
448. Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New England Journal of Medicine*. 2015;373:511-520.
449. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;2015:2413-2424.
450. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35:1736-1745.
451. Staerk L, Fosbol EL, Gadsboll K, Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Lamberts M, Lip GY, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Olesen JB. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: Temporal trends 2011-2015 in Denmark. *Sci Rep*. 2016;6:31477.
452. 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.
453. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ*. 1995;311:1361-1363.
454. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, Investigators A. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-678.

455. Lee SH, Park SJ, Byeon K, On YK, Kim JS, Shin DG, Cho JG, Kim YN, Kim YH, Investigators K. Risk factors between patients with lone and non-lone atrial fibrillation. *J Korean Med Sci*. 2013;28:1174-1180.

456. Lee HY, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction: a nation-wide propensity-matched study. *Sci Rep*. 2017;7:12716.

457. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH, Committee R-DPS, Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-1524.

458. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-2434.

459. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441-2448.

460. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Document R, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. 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 (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35:3155-3179.

461. 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.

462. O'Neal WT, Efird 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.

463. Wasmer K, Unrath M, Kobe J, Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Breithardt G, Eckardt L, Reinecke H. 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.

464. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Rother J, Cacoub PP, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. 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.

465. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, Piccini JP, Breithardt G, Singer DE, Fox KA, Hankey GJ, Mahaffey KW, Califf RM, Patel MR. 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.
466. Hu PT, Lopes RD, Stevens SR, Wallentin L, Thomas L, Alexander JH, Hanna M, Lewis BS, Verheugt FW, Granger CB, Jones WS. 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.
467. Tangelder MJ, Nwachuku CE, Jaff M, Baumgartner I, Duggal A, Adams G, Ansel G, Grosso M, Mercuri M, Shi M, Minar E, Moll FL. 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.
468. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL. 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*. 2017.
469. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESCEndorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016.
470. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. 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.
471. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2060-2066.
472. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G, Sundstrom J. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34:1670-1680.
473. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T,

Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijsen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, investigators Ws. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-1115.

474. Braun OO, Bico B, Chaudhry U, Wagner H, Koul S, Tyden P, Schersten F, Jovinge S, Svensson PJ, Gustav Smith J, van der Pals J. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2015;135:26-30.
475. Onishi H, Yumoto K, Sakata O. Oral Biodisposition Study of Ritodrine after Its Buccal Administration in Rats. *Curr Drug Deliv*. 2017;14:634-640.
476. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz P-E, Eckardt L, Lanz H-J, Zierhut W, Smolnik R, Goette A. Evaluation of the Safety and Efficacy of an Edoxaban-based Antithrombotic Regimen in Patients with Atrial Fibrillation Following Successful Percutaneous Coronary Intervention (PCI) with Stent Placement: Rationale and Design of the ENTRUST-AF PCI Trial. *American Heart Journal*. 2017.
477. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. 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.
478. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, Paolasso E, De Caterina R, Husted S, O'Donnell M, Yusuf S, Hart RG. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:429-435.
479. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanas F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. 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.
480. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. 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.
481. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2599-2604.
482. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:297-306.
483. Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Perkovic V, Winkelmayer WC, Ma Z, Hemmelgarn BR, Alberta Kidney Disease N. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin

treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015;350:h246.

484. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117:69-75.

485. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. 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.

486. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-635.

487. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Spaak J, Lindhagen L, Edfors R, Stenvinkel P, Jacobson SH, Jernberg T. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *Jama*. 2014;311:919-928.

488. 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.

489. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77:1098-1106.

490. 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.

491. Winkelmayer 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.

492. Schwartzenberg 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.

493. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behlouli H, Guo H, Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129:1196-1203.

494. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. 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.

495. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*.

2012;307:2600-2608.

496. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, Ahmed N, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke I. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol*. 2013;74:266-274.

497. 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.

498. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S, group R-Ls. 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.

499. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W, Investigators RASC. 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.

500. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC, Committees A, Investigators. 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.

501. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S, Committee AS, Investigators. 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.

502. 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.

503. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL, Investigators S. 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.

504. 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.

505. 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.

506. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175:18-24.
507. 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.
508. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, Due KM, Callreus T, Rosenzweig M, Lip GY. 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.
509. 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.
510. Chan EW, Lau WC, Leung WK, Mok MT, He Y, Tong TS, Wong IC. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2015;149:586-595 e583.
511. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Hacke W, Paolini JF, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA, Committee RAS, Investigators. 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.
512. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Nessel CC, Mahaffey KW, Singer DE, Califf RM, Fox KA, Investigators RA. 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.
513. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M, investigators JRAs. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circ J*. 2012;76:2104-2111.
514. 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.
515. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E, investigators B, Midland Research Practices N. 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.
516. 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.

517. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L. 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.
518. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-1559.
519. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, Hanna M, Bahit MC, Lopes RD, De Caterina R, Erol C, Goto S, Lanas F, Lewis BS, Husted S, Gersh BJ, Wallentin L, Granger CB, Apixaban for Reduction in S, Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation Steering C, Investigators. 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.
520. Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, Brueckmann M, Reilly P, Clemens A, Connolly SJ, Yusuf S, Ezekowitz MD. 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.
521. Matsumoto M, Hori M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iekushi K, Yamanaka S, Tajiri M, Investigators JRAS. 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.
522. 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.
523. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, Albers GW. 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.
524. 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.
525. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, Garcia-Criado A, Abraldes JG, de la Pena J, Banares R, Albillos A, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:776-783.
526. 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.

527. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, Merli GJ, Monreal M, Nakamura M, Pavanello R, Pini M, Piovella F, Spencer FA, Spyropoulos AC, Turpie AG, Zotz RB, Fitzgerald G, Anderson FA, Investigators I. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139:69-79.
528. 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.
529. 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.
530. Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg AP, Meijers JC, Porte RJ, Lisman T. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS One*. 2014;9:e88390.
531. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1721-1727.
532. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, Judd SE, Howard G, Howard VJ, Cushman M, Soliman EZ. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2015;115:1090-1094.
533. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:368-374.
534. Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, Rotolo N, Conti V, Dominioni L. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:4.
535. Laube ES, Yu A, Gupta D, Miao Y, Samedy P, Wills J, Harnicar S, Soff GA, Mantha S. Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Active Cancer. *Am J Cardiol*. 2017;120:213-217.
536. Ording AG, Horvath-Puho E, Adelborg K, Pedersen L, Prandoni P, Sorensen HT. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med*. 2017;6:1165-1172.
537. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Sung JH, Joung B. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol*. 2016;203:372-378.
538. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*. 2009;85:303-312.

539. Heist EK, Mansour M, Ruskin JN. Rate control in atrial fibrillation: targets, methods, resynchronization considerations. *Circulation*. 2011;124:2746-2755.

540. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med*. 1997;29:135-140.

541. Siu CW, Lau CP, Lee WL, Lam KF, Tse HF. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med*. 2009;37:2174-2179; quiz 2180.

542. Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, Silverman NA, Webb CR, Higgins RS, Paone G, Frank DM, Borzak S. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J*. 1998;135:739-747.

543. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med*. 2013;20:222-230.

544. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1989;63:925-929.

545. Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, Heywood JT, Mirvis DM. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:891-897.

546. Steinberg JS, Katz RJ, Bren GB, Buff LA, Varghese PJ. Efficacy of oral diltiazem to control ventricular response in chronic atrial fibrillation at rest and during exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:405-411.

547. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83:52-60.

548. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998;81:594-598.

549. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med*. 2001;29:1149-1153.

550. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J*. 1995;16:521-528.

551. Yu HT, Yang PS, Lee H, You SC, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. Outcomes of Rate-Control Treatment in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure-A Nationwide Cohort Study. *Circ J*. 2017.

552. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, Collins PD, Packer M, Wikstrand J, Coats AJ, Cleland JG, Kirchhof P, von Lueder TG, Rigby AS, Andersson B, Lip GY, van Veldhuisen DJ, Shibata MC, Wedel H, Bohm M, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative G. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.

553. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:225-230.

554. Kim MS, Lee JH, Kim EJ, Park DG, Park SJ, Park JJ, Shin MS, Yoo BS, Youn JC, Lee SE, Ihm SH, Jang SY, Jo SH, Cho JY, Cho HJ, Choi S, Choi JO, Han SW, Hwang KK, Jeon ES, Cho MC, Chae SC, Choi DJ. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure. *Korean Circ J*. 2017;47:555-643.

555. Elkayam U, Shotan A, Mehra A, Ostrzega E. Calcium channel blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:139A-144A.

556. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:517-524.

557. Digitalis Investigation G. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-533.

558. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Jr., Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114:397-403.

559. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:660-668.

560. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H, group R-H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:959-971.

561. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin--analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013;34:1481-1488.

562. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched

analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J*. 2013;34:1489-1497.

563. Flory JH, Ky B, Haynes K, S MB, Munson J, Rowan C, Strom BL, Hennessy S. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open*. 2012;2:e000888.

564. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pokorney SD, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Peterson ED, Piccini JP, Investigators O-A. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2691-2698.

565. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1944-1951.

566. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:304-310.

567. Koh KK, Kwon KS, Park HB, Baik SH, Park SJ, Lee KH, Kim EJ, Kim SH, Cho SK, Kim SS. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1995;75:88-90.

568. Tsuneda T, Yamashita T, Fukunami M, Kumagai K, Niwano S, Okumura K, Inoue H. Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: the Quality of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study. *Circ J*. 2006;70:965-970.

569. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Investigators RI. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-1373.

570. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Ranchor AV, Van Gelder IC, Investigators RI. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1795-1803.

571. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ, Race, Investigators A. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006;8:935-942.

572. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL, Investigators A. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1201-1208.

573. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc

score. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1385-1394.

574. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart*. 2003;89:1035-1038.

575. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace*. 2007;9:498-505.

576. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:343-348.

577. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, Cha YM, Friedman PA, Rea RF, Munger TM, Jahangir A, Srivathsan K, Shen WK. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:696-701.

578. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:68-76.

579. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:284-287.

580. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101:1138-1144.

581. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1043-1051.

582. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:330.

583. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2006;114:18-25.

584. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:661-667.

585. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD005049.

586. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation.

Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913-920.

587. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL, Atrial F, Congestive Heart Failure I. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-2677.
588. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH, Euridis, Investigators A. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-999.
589. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380:238-246.
590. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AFTI. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-340.
591. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study I. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2014;35:1466-1478.
592. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management I. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-1833.
593. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study G. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-1840.
594. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P, Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation S. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004;126:476-486.
595. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-

analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:122-133.

596. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:258-262.

597. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med*. 2014;19:222-223.

598. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2015;10:816-822.

599. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;87:121-128.

600. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:255-262.

601. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:777-785.

602. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;89:239-248.

603. Thomas SP, Guy D, Wallace E, Crampton R, Kijvanit P, Eipper V, Ross DL, Cooper MJ. Rapid loading of sotalol or amiodarone for management of recent onset symptomatic atrial fibrillation: a randomized, digoxin-controlled trial. *Am Heart J*. 2004;147:E3.

604. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, Campbell P, Wright RA, Hall JA, Harcombe AA, Linker NJ, Stewart MJ, Davies A, de Belder MA. A randomized trial of prophylactic antiarrhythmic agents (amiodarone and sotalol) in patients with atrial fibrillation for whom direct current cardioversion is planned. *Am Heart J*. 2006;151:863 e861-866.

605. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD, Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial I. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-1872.

606. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ, Atrial Arrhythmia Conversion Trial I. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008;117:1518-1525.

607. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E, Atrial Arrhythmia Conversion Trial I. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:652-659.

608. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G, Investigators A. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of

vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:313-321.

609. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26:167-179.
610. Cristoni L, Tampieri A, Mucci F, Iannone P, Venturi A, Cavazza M, Lenzi T. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit: comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple antiarrhythmic treatment. *Emerg Med J*. 2011;28:932-937.
611. Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:713-723.
612. Bellone A, Etteri M, Vettorello M, Bonetti C, Clerici D, Gini G, Maino C, Mariani M, Natalizi A, Nessi I, Rampoldi A, Colombo L. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomised trial. *Emerg Med J*. 2012;29:188-191.
613. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski P, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*. 2014;172:588-594.
614. Lip GY, Gitt AK, Le Heuzey JY, Bash LD, Morabito CJ, Bernhardt AA, Sisk CM, Chazelle F, Crijns HJ, Committee R-AS. Overtreatment and undertreatment with anticoagulation in relation to cardioversion of atrial fibrillation (the RHYTHM-AF study). *Am J Cardiol*. 2014;113:480-484.
615. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grander W, Heinze G, Kuhn P, Siostrzonek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J*. 2004;25:1318-1324.
616. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation*. 1996;94:1613-1621.
617. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, Wiesinger K, Zeindlhofer E, Gattermeier M, Poelzl G, Kratzer H, Ebner A, Hohenwallner W, Lenz K, Slany J, Kuhn P. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;81:1450-1454.
618. Mun HS, Shen C, Pak HN, Lee MH, Lin SF, Chen PS, Joung B. Chronic amiodarone therapy impairs the function of the superior sinoatrial node in patients with atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77:2255-2263.
619. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004;351:2384-2391.

620. Saborido CM, Hockenhull J, Bagust A, Boland A, Dickson R, Todd D. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of 'pill-in-the-pocket' strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess*. 2010;14:iii-iv, 1-75.

621. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Bocker D. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J*. 2005;26:1292-1297.

622. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000;101:1282-1287.

623. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1275-1279.

624. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart*. 2015;101:1526-1530.

625. Alp NJ, Rahman S, Bell JA, Shahi M. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2000;75:211-216.

626. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm*. 2009;6:152-155.

627. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, Walters SJ, Yeo WW, West JN, Muthusamy R, Rhoden WE, Saeed BT, Batin P, Brooksby WP, Wilson I, Grant S. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004;25:144-150.

628. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:700-706.

629. Hemels ME, Van Noord T, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, Bosker HA, Wiesfeld AC, Van den Berg MP, Ranchor AV, Van Gelder IC. Verapamil versus digoxin and acute versus routine serial cardioversion for the improvement of rhythm control for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1001-1009.

630. Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, Capucci A. Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J*. 2000;140:e12.

631. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, Turco P, Di Stasio M, Petrazzuoli F, Gasparini M, De Matteis C, Rotunno R, Di Napoli T. Pretreatment with verapamil in patients with persistent

or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:810-814.

632. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Eur Heart J*. 1997;18:649-654.

633. Atarashi H, Inoue H, Fukunami M, Sugi K, Hamada C, Origasa H, Sinus Rhythm Maintenance in Atrial Fibrillation Randomized Trial I. Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. *Circ J*. 2002;66:553-556.

634. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Kober L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*. 2015;17:18-23.

635. Schadlich PK, Schmidt-Lucke C, Huppertz E, Lehmacher W, Nixdorff U, Stellbrink C, Brecht JG. Economic evaluation of enoxaparin for anticoagulation in early cardioversion of persisting nonvalvular atrial fibrillation: a statutory health insurance perspective from Germany. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:199-217.

636. Schmidt-Lucke C, Paar WD, Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Meurer J, Grewe R, Daniel WG, Hanrath P, Mugge A, Klein HU, Schmidt-Lucke JA. Quality of anticoagulation with unfractionated heparin plus phenprocoumon for the prevention of thromboembolic complications in cardioversion for non-valvular atrial fibrillation. Sub-analysis from the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Thromb Res*. 2007;119:27-34.

637. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA, Group ACES. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation*. 2004;109:997-1003.

638. Shin DG, Cho I, Hartaigh B, Mun HS, Lee HY, Hwang ES, Park JK, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Cardiovascular Events of Electrical Cardioversion Under Optimal Anticoagulation in Atrial Fibrillation: The Multicenter Analysis. *Yonsei Med J*. 2015;56:1552-1558.

639. Kim TH, Yang PS, Kim D, Yu HT, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. CHA2DS2-VASc Score for Identifying Truly Low-Risk Atrial Fibrillation for Stroke: A Korean Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2017.

640. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014;312:647-649.

641. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, Al-Saady NM, Camm AJ. 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.

642. 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.

643. Shin DG, Mun HS, Lee HY, Hwang ES, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. 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.

644. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-136.

645. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, Zhu J, Mohan P, Garcia D, Bartunek J, Vinereanu D, Husted S, Harjola VP, Rosenqvist M, Alexander JH, Granger CB. 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.

646. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Breithardt G. 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.

647. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-3355.

648. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GYH. Edoxaban versus enoxaparin–warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet*. 2016;388:1995-2003.

649. Renda G, Zimarino M, Ricci F, Piccini JP, Ezekowitz MD, Patel MR, Cappato R, Giugliano RP, De Caterina R. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants after cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *The American journal of medicine*. 2016;129:1117-1123. e1112.

650. Sen P, Kundu A, Sardar P, Chatterjee S, Nairooz R, Amin H, Aronow WS. Outcomes after cardioversion in atrial fibrillation patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): insights from a meta-analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016;16:33-41.

651. Briasoulis A, Kottam A, Khan M, Afonso L. Novel oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion for atrial fibrillation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2015;40:139-143.

652. Coleman CM, Khalaf S, Mould S, Wazni O, Kanj M, Saliba W, Cantillon D. Novel oral anticoagulants for DC cardioversion procedures: utilization and clinical outcomes compared with warfarin. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38:731-737.

653. Itäinen S, Lehto M, Vasankari T, Mustonen P, Kotamäki M, Numminen A, Lahtela H, Bah A, Hartikainen J, Hekkala A-M. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients undergoing elective cardioversion. *EP Europace*. 2017:eux116.

654. 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. *EP Europace*. 2017.

655. Chun KJ, Park K-M, Park S-J, 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.

656. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD005049.

657. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATheter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J*. 2014;35:3356-3364.

658. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1995;333:77-82.

659. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:143-149.

660. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, Murphy E, Practice Guidelines Sub-committee NASoP, Electrophysiology. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*. 2007;4:1250-1259.

661. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, Bosker HA, Lok DJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Investigators C. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1784-1792.

662. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study G. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-2687.

663. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A,

Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH, Investigators P. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-2276.

664. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:785-791.

665. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1989;64:1317-1321.

666. Echt D, Liebson P, Mitchell L, Peters R, Obias-Manno D, Barker A, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene H, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med.* . 1991;324(12):781-788.

667. Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, Goette A, Tamargo J. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:161-173.

668. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, Chiaranda G, Piccione G, Di Giovanni N, Colletti A, Pensabene O, Lisi F, Vasquez L, Grammatico A, Boriani G. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: the Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial. *Am Heart J*. 2008;155:100-107, 107.e101.

669. Chimienti M, Cullen MT, Jr., Casadei G. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. Report from the Flecainide and Propafenone Italian Study (FAPIS) Group. *Eur Heart J*. 1995;16:1943-1951.

670. Kim DS, Koh CW, Cho HK, Kim TY, Ahn SK, Lee MH, Kim SS. Comparision of thr Efficacy of Propafenone and Flecainide in Patients with Atrial Fibrillation. *Kor Circ J*. 1997;27:860-866.

671. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G, Rythmol Atrial Fibrillation Trial I. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;92:941-946.

672. Van Gelder I, Crijns H, Van Gilst W, Van Wijk L, Hamer H, Lie K. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm. *Am J Cardiol.* . 1989;64(19):1317-1321.

673. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of. *Lancet*. 2012;380(9838):238-246.

674. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol

combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18:1698-1704.

675. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, Chlouverakis GI, Vardas PE. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:966-971.
676. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, Frascarelli F, Giovannini T, Maioli M, Dabizzi R. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of. *Am J Cardiol*. . 2001;88(6):640-645.
677. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, Tzerakis PG, Klapsinos NC, Zacharis EA, Vardas PE. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. *Chest*. 2004;125:377-383.
678. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol*. 1997;79:418-423.
679. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2011;13:329-345.
680. Chun KJ, Byeon K, Im SI, Park KM, Park SJ, Kim JS, On YK. Efficacy of dronedarone versus propafenone in the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Clin Ther*. 2014;36:1169-1175.
681. Plosker GL. Pilsicainide. *Drugs*. 2010;70:455-467.
682. Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, Omori H, Yagi M, Okumura Y, Matsumoto N, Kusano K, Oshiro C, Ikeda T, Takahashi N, Komatsu T, Suzuki A, Suzuki T, Sato Y, Yamashita T, investigators A-Qs. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: A crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm*. 2017;33:310-317.
683. Gallik DM, Kim SG, Ferrick KJ, Roth JA, Fisher JD. Efficacy and safety of sotalol in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am Heart J*. 1997;134:155-160.
684. Alt E, Ammer R, Lehmann G, Putter K, Ayers GM, Pasquantonio J, Schomig A. Patient characteristics and underlying heart disease as predictors of recurrent atrial fibrillation after internal and external cardioversion in patients treated with oral sotalol. *Am Heart J*. 1997;134:419-425.
685. Piccini JP, Al-Khatib SM, Wojdyla DM, Shaw LK, Horton JR, Lokhnygina Y, Anstrom KJ, DeWald T, Allen-LaPointe N, Steinberg BA, Thomas K, Daubert JP, Peterson ED. Comparison of safety of sotalol versus amiodarone in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;114:716-722.
686. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329-345.

687. Reiffel JA, Appel G. Importance of QT interval determination and renal function assessment during antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001;6:111-119.

688. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation*. 1990;81:686-690.

689. Husser D, Stridh M, Sornmo L, Geller C, Klein HU, Olsson SB, Bollmann A. Time-frequency analysis of the surface electrocardiogram for monitoring antiarrhythmic drug effects in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2005;95:526-528.

690. Kim BH, Kim JR, Lim KS, Kim JW, Kim KP, Hong JH, Jang IJ, Shin SG, Yu KS, Tanaka T. An open-label, single-dose, parallel-group, dose-increasing study comparing the pharmacokinetics and tolerability of pilsicainide hydrochloride in healthy Korean and Japanese male subjects. *Clin Ther*. 2009;31:609-618.

691. Torres V, Tepper D, Flowers D, Wynn J, Lam S, Keefe D, Miura DS, Somberg JC. QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:142-147.

692. Cobbe SM. Clinical usefulness of the Vaughan Williams classification system. *Eur Heart J*. 1987;8 Suppl A:65-69.

693. Feld GK, Chen PS, Nicod P, Fleck RP, Meyer D. Possible atrial proarrhythmic effects of class 1C antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 1990;66:378-383.

694. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89:1363-1372.

695. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, Roden DM, Zareba W. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:1047-1060.

696. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Levin V, Samii S, Banchs JE, Penny-Peterson E, Gonzalez MD. Safety and efficacy of dronedarone in the treatment of atrial fibrillation/flutter. *Clin Med Insights Cardiol*. 2011;5:103-119.

697. Burashnikov A, Pourrier M, Gibson JK, Lynch JJ, Antzelevitch C. Rate-dependent effects of vernakalant in the isolated non-remodeled canine left atria are primarily due to block of the sodium channel: comparison with ranolazine and dl-sotalol. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:400-408.

698. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008;117:1518-1525.

699. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to

amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:313-321.

700. Simon A, Niederdoeckl J, Skyllouriotis E, Schuetz N, Herkner H, Weiser C, Laggner AN, Domanovits H, Spiel AO. Vernakalant is superior to ibutilide for achieving sinus rhythm in patients with recent-onset atrial fibrillation: a randomized controlled trial at the emergency department. *Europace*. 2017;19:233-240.
701. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2014;100:1506-1510.
702. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1832-1839.
703. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2299-2307.
704. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-1559.
705. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
706. Williams RS, deLemos JA, Dimas V, Reisch J, Hill JA, Naseem RH. Effect of spironolactone on patients with atrial fibrillation and structural heart disease. *Clin Cardiol*. 2011;34:415-419.
707. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1598-1603.
708. Nergardh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2007;28:1351-1357.
709. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA, Kingma T, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace*. 2004;6:343-350.
710. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:828-835.
711. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies.

Int J Cardiol. 2008;126:160-170.

712. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1744-1753.
713. Zhang B, Zhen Y, Tao A, Bao Z, Zhang G. Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol*. 2014;63:53-59.
714. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Silletta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, Latini R, Libby P, Lombardi F, O'Gara PT, Page RL, Tavazzi L, Tognoni G. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *Jama*. 2012;308:2001-2011.
715. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D, Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:463-468.
716. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32-38.
717. Scherr D, Sharma K, Dalal D, Spragg D, Chilukuri K, Cheng A, Dong J, Henrikson CA, Nazarian S, Berger RD. Incidence and predictors of periprocedural cerebrovascular accident in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20:1357-1363.
718. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson CA, Marine JE, Berger RD, Dong J. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19:627-631.
719. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinghouse GJ, Lakkireddy D, Verma A, Khaykin Y, Hongo R. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;121:2550-2556.
720. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hongo R, Beheiry S, Bai R, Mohanty P. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012:CIRCEP. 111.964916.
721. Haines DE, Stewart MT, Barka ND, Kirchhof N, Lentz LR, Reinking NM, Urban JF, Halimi F, Deneke T, Kanal E. Microembolism and catheter ablation II: effects of cerebral microemboli injection in a canine model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012:CIRCEP. 112.973461.

722. Di Biase L, Burkhardt D, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinghouse GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakkireddy D. 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:CIRCULATIONAHA. 113.006426.

723. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Heldal M, Kristensen SD, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW. 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.

724. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383:955-962.

725. Nagao T, Inden Y, Shimano M, Fujita M, Yanagisawa S, Kato H, Ishikawa S, Miyoshi A, Okumura S, Ohguchi S. Feasibility and safety of uninterrupted dabigatran therapy in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *Internal Medicine*. 2015;54:1167-1173.

726. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *EP Europace*. 2013;15:1407-1411.

727. Eitel C, Koch J, Sommer P, John S, Kircher S, Bollmann A, Arya A, Piorkowski C, Hindricks G. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:1587-1593.

728. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vallakati A, Mansour MC, Santangeli P, Gangireddy S, Swarup V, Chalhoub F, Atkins D. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:982-988.

729. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, Mohanty P, Prakash S, Bai R, Reddy M. 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.

730. Kaess BM, Ammar S, Reents T, Dillier R, Lennerz C, Semmler V, Grebmer C, Bourier F,

Buiatti A, Kolb C. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *The American journal of cardiology*. 2015;115:47-51.

731. Cappato R, Marchlinski F, Hohnloser S, Naccarelli G, Xiang J, Wilber D, Ma C, Hess S, Wells D, Juang G. VENTURE-AF Investigators Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:1805-1811.
732. Providência R, Marijon E, Albenque J-P, Combes S, Combes N, Jourda F, Hireche H, Morais J, Boveda S. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:1137-1144.
733. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, Karmacharya P, Pradhan R, Mainali NR, Pathak R, Jalota L, Bhandari Y, Donato A. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2014;114:577-582.
734. Wu S, Yang Y-m, Zhu J, Wan H-b, Wang J, Zhang H, Shao X-h. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2016;117:926-934.
735. Santarpia G, De Rosa S, Polimeni A, Giampà S, Micieli M, Curcio A, Indolfi C. 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.
736. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:1627-1636.
737. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Johannessen A, Køber L, Hvidtfeldt M, Özcan C, Torp-Pedersen C, Hansen ML. 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. *European heart journal*. 2014;36:307-315.
738. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jais P, Zado E, Rossillo A, Di Biase L, Schweikert RA, Saliba WI, Horton R. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:735-743.
739. Nedios S, Kornej J, Koutalas E, Bertagnolli L, Kosiuk J, Rolf S, Arya A, Sommer P, Husser D, Hindricks G. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:2239-2246.
740. Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD, Ladapo JA, March JL, Zhang M, Hao SC. Health Outcomes With Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5:171-181.

741. Gallo C, Battaglia A, Anselmino M, Bianchi F, Grossi S, Nangeroni G, Toso E, Gaido L, Scaglione M, Ferraris F. Long-term events following atrial fibrillation rate control or transcatheter ablation: a multicenter observational study. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016;17:187-193.

742. Shin DG, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, Lee MH, Pak HN. 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.

743. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA*. 1992;267:3289-3293.

744. Kerin NZ, Faitel K, Kerin IA, Quinones L, Stomel RJ. Efficacy of low-dose amiodarone in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation resistant to type IA antiarrhythmic drugs. *American Journal of Therapeutics*. 2000;7:245-250.

745. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial III. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 1992;327:227-233.

746. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340:1849-1854.

747. Capucci A VG, Aschieri D, et al. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. - PubMed - NCBI. [updated 2018/04/01/22:46:58]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Heart+J+2000%3B+21(1)%3A+66-73.

748. Lai LP, Lin JL, Lien WP, Tseng YZ, Huang SK. Intravenous sotalol decreases transthoracic cardioversion energy requirement for chronic atrial fibrillation in humans: assessment of the electrophysiological effects by biatrial basket electrodes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35:1434-1441.

749. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:700-706.

750. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MAA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JCA, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, European Society of Cardiology Committee N-HRS. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology

committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:1493-1531.

751. Verma A, Natale A. Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients. *Circulation*. 2005;112:1214-1222; discussion 1231.
752. Klein GJ, Guiraudon GM, Sharma AD, Milstein S. Demonstration of macroreentry and feasibility of operative therapy in the common type of atrial flutter. *The American Journal of Cardiology*. 1986;57:587-591.
753. Feld GK, Fleck RP, Chen PS, Boyce K, Bahnson TD, Stein JB, Calisi CM, Ibarra M. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type 1 atrial flutter. Identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial mapping techniques. *Circulation*. 1992;86:1233-1240.
754. Fischer B, Haissaguerre M, Garrigues S, Poquet F, Gencel L, Clementy J, Marcus FI. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter in 80 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25:1365-1372.
755. Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Dillon SM, Movsowitz C, Marchlinski FE. Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:1519-1531.
756. Poty H, Saoudi N, Nair M, Anselme F, Letac B. Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. Further insights into the various types of isthmus block: application to ablation during sinus rhythm. *Circulation*. 1996;94:3204-3213.
757. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Lavergne T, Lafitte S, Le Mouroux A, Fischer B, Clémenty J. Successful irrigated-tip catheter ablation of atrial flutter resistant to conventional radiofrequency ablation. *Circulation*. 1998;98:835-838.
758. Roithinger FX, Karch MR, Steiner PR, SippensGroenewegen A, Lesh MD. Relationship between atrial fibrillation and typical atrial flutter in humans: activation sequence changes during spontaneous conversion. *Circulation*. 1997;96:3484-3491.
759. Murdock CJ, Kyles AE, Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, Vorderbrugge S, Kerr CR. Atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with propafenone. *The American Journal of Cardiology*. 1990;66:755-757.
760. Stabile G, De Simone A, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Astarita C, Maresca F, De Matteis C, Di Napoli T, Stabile E, Vitale DF. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:1639-1644.
761. Kim JB, Choi S, Joung B, Lee MH, Kim SS. The effects of a bidirectional cavo-tricuspid isthmus block in persistent atrial fibrillation. *Yonsei Med J*. 2012;53:76-82.

762. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzlberger G, Dorwarth U, Gerth A, Remp T, Steinbeck G. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2000;21:565-572.

763. Schumacher B, Jung W, Lewalter T, Vahlhaus C, Wolpert C, Lüderitz B. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 1999;83:710-713.

764. Reithmann C, Dorwarth U, Dugas M, Hahnefeld A, Ramamurthy S, Remp T, Steinbeck G, Hoffmann E. Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter. *European Heart Journal*. 2003;24:1264-1272.

765. Leong-Sit P, Roux J-F, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Hutchinson MD, Cooper J, Russo AM, Verdino R, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011;4:11-14.

766. Koyama T, Tada H, Sekiguchi Y, Arimoto T, Yamasaki H, Kuroki K, Machino T, Tajiri K, Zhu XD, Kanemoto-Igarashi M, Sugiyasu A, Kuga K, Nakata Y, Aonuma K. Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:1463-1472.

767. Kim YR, Nam GB, Han S, Kim SH, Kim KH, Lee S, Kim J, Choi KJ, Kim YH. Effect of Short-Term Steroid Therapy on Early Recurrence During the Blanking Period After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1366-1372.

768. Won H, Kim JY, Shim J, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Effect of a single bolus injection of low-dose hydrocortisone for prevention of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation. *Circ J*. 2013;77:53-59.

769. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2:349-361.

770. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3:32-38.

771. de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol*. 2015;72:1288-1294.

772. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chung FP, Tsao HM, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation--a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*.

2015;199:25-30.

773. Cha MJ, Park HE, Lee MH, Cho Y, Choi EK, Oh S. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2014;113:655-661.

774. de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;2012:367516.

775. Aldrugh S, Sardana M, Henninger N, Saczynski JS, McManus DD. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:958-965.

776. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO, Jr., Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, European Society of Cardiology Committee N-HRS. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1493-1531.

777. Tischenko A, Fox DJ, Yee R, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJ, Klein GJ. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:32-37.

778. Kibos A, Deharo JC, Adoubi A, Assouan X, Djianeb P. [Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2007;56:237-240.

779. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:1803-1811.

780. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1408-1414.

781. Manolis AS, Estes NA, 3rd. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Intern Med*. 1987;147:1706-1716.

782. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2010;5:421-426.

783. Guttmann OP, Rahman MS, O'mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and

thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2013:heartjnl-2013-304276.

784. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517-2524.

785. Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:1496-1501.

786. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-2779.

787. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Squillatini G, Dolara A, Maron B. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart*. 1998;79:331-336.

788. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1009-1014.

789. Di Donna P, Olivotto I, Delcrè SDL, Caponi D, Scaglione M, Nault I, Montefusco A, Girolami F, Cecchi F, Haissaguerre M. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace*. 2010;12:347-355.

790. Gaita F, Di Donna P, Olivotto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, Caponi D, Conte MR, Nistri S, Cecchi F. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*. 2007;99:1575-1581.

791. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, Themistoclakis S, Bonso A, Raviele A, Bozbas H, Andrews MW, Beheiry S, Hao S, Cummings JE, Marrouche NF, Lakkireddy D, Wazni O, Yamaji H, Saenz LC, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2006;3:275-280.

792. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010;13:355-361.

793. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP, Jr., Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haissaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M,

Wolpert C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:442-449.

794. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004;109:30-35.

795. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003;108:965-970.

796. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2006;27:2440-2447.

797. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2009;6:S51-55.

798. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, Stubblefield T, Blair M, Carter S, Roden DM, Darbar D. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1173-1181.

799. Mann SA, Otway R, Guo G, Soka M, Karlsdotter L, Trivedi G, Ohanian M, Zodgekar P, Smith RA, Wouters MA, Subbiah R, Walker B, Kuchar D, Sanders P, Griffiths L, Vandenberg JI, Fatkin D. Epistatic effects of potassium channel variation on cardiac repolarization and atrial fibrillation risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1017-1025.

800. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, Giachino D, Bianchi F, Barbonaglia L, Ferraro A. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm*. 2014;11:259-265.

801. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2008;5:704-709.

802. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, Steinbeck G, Kaab S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Bocker D, Kirchhof P. Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:401-407.

803. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, George AL, Roden DM. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation*. 2008;117:1927-1935.

804. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA*. 2005;293:447-454.

805. Ellinor P, Moore R, Patton K, Ruskin J, Pollak M, MacRae CA. Mutations in the long QT

gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart*. 2004;90:1487-1488.

806. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077-1109.

807. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793-2867.

808. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA, 3rd, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013;15:1389-1406.

809. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118:800-807.

810. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, Garcia-Moran E, Brugada J, Marrugat J. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2006;108:332-337.

811. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Pare C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23:477-482.

812. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, Sakshaug S, Jugessur A, Graff-Iversen S, Tverdal A, Nystad W. Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309,540 men and women. *Heart*. 2013;99:1755-1760.

813. Wilhelm M, Roten L, Tanner H, Wilhelm I, Schmid JP, Saner H. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes. *Am J Cardiol*. 2011;108:580-585.

814. Guasch E, Benito B, Qi X, Cifelli C, Naud P, Shi Y, Mighiu A, Tardif JC, Tadevosyan A, Chen Y, Gillis MA, Iwasaki YK, Dobrev D, Mont L, Heximer S, Nattel S. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:68-77.

815. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;103:1572-1577.

816. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J*. 2013;34:3624-3631.

817. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *Bmj*. 1998;316:1784-1785.

818. Biffi A, Maron BJ, Culasso F, Verdile L, Fernando F, Di Giacinto B, Di Paolo FM, Spataro A, Delise P, Pelliccia A. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol*. 2011;107:697-703.

819. Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berruezo A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace*. 2010;12:30-36.

820. Koopman P, Nuyens D, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casteren L, Alzand B, Willems R, Heidbuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:1386-1393.

821. Heidbuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, Hoffmann E, Biffi A, Delise P, Blomstrom-Lundqvist C, Vanhees L, Ivarhoff P, Dorwarth U, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:475-484.

822. Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol*. 2006;97:1206-1212.

823. Salam AM EE, van Hagen IM, Al Suwaidi J, Ruys TPE, Johnson MR, Gumbiene L, Frogoudaki AA, Sorour KA, Iserin L, Ladouceur M, van Oppen ACC, Hall R, Roos-Hesselink JW. Atrial Fibrillation or Flutter During Pregnancy in Patients With Structural Heart Disease: Data From the ROPAC (Registry on Pregnancy and Cardiac Disease). *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1

284-292.

824. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of C, Association for European Paediatric C, Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-2957.

825. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J*. 1995;130:871-876.

826. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during

pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD002863.

827. Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ, Harrison EC, Elkayam U. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12:253-291.
828. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol*. 2003;88:129-133.
829. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest*. 2001;24:116-130.
830. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rammeloo L, McCrindle BW, Ryan G, Manlhiot C, Blom NA. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation*. 2011;124:1747-1754.
831. Tromp CH, Nanne AC, Pernet PJ, Tukkie R, Bolte AC. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J*. 2011;19:134-136.
832. Ghosh N, Luk A, Derzko C, Dorian P, Chow CM. The acute treatment of maternal supraventricular tachycardias during pregnancy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33:17-23.
833. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e691S-e736S.
834. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2846-2857.
835. Lee SH, Kang DR, Uhm JS, Shim J, Sung JH, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J*. 2014;167:593-600 e591.
836. Lee SH, Lee H, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Yoon HG, Joung B. Gender Difference in the Long-Term Clinical Implications of New-Onset Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting. *Yonsei Med J*. 2017;58:1119-1127.
837. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD003611.
838. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J*. 2012;42:1078-1087.
839. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017;228:958-966.

840. Kaleda VI, McCormack DJ, Shipolini AR. Does posterior pericardiotomy reduce the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:384-389.

841. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol*. 2014;37:7-13.

842. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Jr., Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality I. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:527-533; discussion 533.

843. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol*. 2012;109:219-225.

844. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014;312:616-622.

845. Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:330-336.

846. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1353-1359.

847. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008;118:1612-1618.

848. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:742-748.

849. Phan K, Ha HS, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48:817-824.

850. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1370-1376.

851. Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med*. 2014;34:537-561.

852. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic

stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-1510.

853. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA, Audit E, Guidelines C. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:852-872.
854. Heldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J Suppl*. 2013;47:2-10.
855. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL, 2nd, Kern JA, Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan RF, Argenziano M, Moquete EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijns AC, O'Gara PT, Mack MJ, Ctsn. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911-1921.
856. Garson A, Jr., Bink-Boelkens M, Hesslein PS, Hordof AJ, Keane JF, Neches WH, Porter CJ. Atrial flutter in the young: a collaborative study of 380 cases. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:871-878.
857. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115:534-545.
858. Triedman JK, Saul JP, Weindling SN, Walsh EP. Radiofrequency ablation of intra-atrial reentrant tachycardia after surgical palliation of congenital heart disease. *Circulation*. 1995;91:707-714.
859. Kalman JM, VanHare GF, Olgin JE, Saxon LA, Stark SI, Lesh MD. Ablation of 'incisional' reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease. Use of entrainment to define a critical isthmus of conduction. *Circulation*. 1996;93:502-512.
860. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, Warnes CA, Asirvatham SJ. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2012;154:270-274.
861. Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH, Dadashev A, Dimopoulos K, Engel R, Schmid M, Schwerzmann M, Gatzoulis MA, Mulder B, Oechslin E. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96:1223-1226.
862. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, Daniels CJ, Deal BJ, Dearani JA, Groot N, Dubin AM, Harris L, Janousek J, Kanter RJ, Karpawich PP, Perry JC, Seslar SP, Shah MJ, Silka MJ, Triedman JK, Walsh EP, Warnes CA. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD).

Heart Rhythm. 2014;11:e102-165.

863. Banchs JE, Baquero GA, Nickolaus MJ, Wolbrette DL, Kelleman JJ, Samii S, Grando-Ting J, Penny-Peterson E, Davidson WR, Jr., Young SK, Naccarelli GV, Gonzalez MD. Clinical efficacy of dofetilide for the treatment of atrial tachyarrhythmias in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2014;9:221-227.

심방세동 가이드라인 위원회

위원장

정보영 연세대학교

감수

김준수 성균관대학교
최기준 울산의대

간사

이기홍 전남대학교
이정명 경희대학교

위원

강기운 을지대학교
김준 울산의대
김진배 경희대학교
김태훈 연세대학교
박준범 이화여자대학교
박진규 한양대학교
박예민 가천대학교
박형욱 전남대학교
박환철 한양대학교
백용수 인하대학교
신승용 중앙대학교
심재민 고려대학교
안진희 부산대학교
엄재선 연세대학교
이소령 순천향대학교
이영수 대구가톨릭대학교
이지현 연세대학교
이대인 충북대학교
임우현 서울대학교
임홍의 고려대학교
차명진 서울대학교
최의근 서울대학교
황유미 가톨릭의대

2018 대한부정맥학회

심방세동 치료 가이드라인

인쇄 2018년 11월 20일
발행 2018년 11월 28일

펴낸이 심방세동 가이드라인 위원회
펴낸곳 대한부정맥학회

인쇄 전남대학교출판문화원
등록 1981. 5. 21. 제53호
주소 61186 광주광역시 북구 용봉로 77
전화 (062) 530-0571~2 **마케팅** 530-0573
팩스 (062) 530-0579
홈페이지 http://www.cnup.co.kr
이메일 cnup0571@hanmail.net

값 9,000 원

ISBN 978-89-6849-571-7 (93510)